

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).

Une ampoule de 1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost.

Une ampoule de 2 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.

Excipient à effet notoire :

1 ml contient 0,81 mg d'éthanol à 96 % (équivalent à 0,75 mg d'éthanol)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur

Solution limpide et incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients adultes en classe fonctionnelle III (NYHA).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ventavis doit être instauré et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire.

Posologie

Dose par séance de nébulisation

Le traitement par Ventavis sera débuté avec une dose de 2,5 microgrammes d'iloprost (dose délivrée au niveau de l'embout buccal du nébuliseur). Si cette dose est bien tolérée, les administrations suivantes seront réalisées à la dose de 5 microgrammes. Si la dose de 5 microgrammes est mal tolérée, elle sera ramenée à 2,5 microgrammes par nébulisation.

Dose quotidienne

Les séances de nébulisation seront répétées 6 à 9 fois par jour, en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

Durée du traitement

La durée du traitement dépend de l'état clinique du patient et est déterminée par le médecin. Si l'état clinique du patient se détériore malgré ce traitement, l'administration intraveineuse de prostacycline doit être envisagée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'élimination de l'iloprost est diminuée en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Afin d'éviter toute accumulation systémique du produit pendant la journée, la prudence s'impose chez ces patients lors de la phase initiale d'ajustement de la posologie. Il conviendra de débuter le

traitement avec des doses de 2,5 microgrammes en séparant chaque séance de nébulisation d'une durée de 3 à 4 heures (soit six prises quotidiennes au maximum). L'intervalle entre les séances de nébulisation peut ensuite être raccourci avec prudence en fonction de la tolérance individuelle. Si une dose allant jusqu'à 5 microgrammes est indiquée, il conviendra, lors de la mise en route du traitement, de respecter à nouveau un intervalle de 3 à 4 heures entre chaque séance de nébulisation. Cet intervalle pourra ensuite être raccourci en fonction de la tolérance individuelle. Après plusieurs jours de traitement, l'accumulation systémique de l'iloprost est peu probable du fait de l'interruption des prises pendant la nuit.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min (valeur déterminée à partir de la créatininémie en utilisant la formule de Cockcroft et Gault). Les essais cliniques menés n'ont pas inclus de patient présentant une clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min. Les données acquises avec l'administration de l'iloprost par voie intraveineuse montrent une diminution de l'élimination de l'iloprost chez les patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Par conséquent, la dose sera adaptée en suivant les mêmes recommandations que celles préconisées en cas d'insuffisance hépatique (cf. paragraphe ci-dessus).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ventavis chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées n'est disponible.

Mode d'administration

Ventavis est destiné à être administré par voie inhalée à l'aide d'un nébuliseur. La solution pour inhalation par nébuliseur prête à l'emploi de Ventavis 10 microgrammes/ml doit être administrée à l'aide d'un dispositif d'inhalation (nébuliseur) adapté (voir rubrique 6.6).

Les travaux menés avec deux nébuliseurs à air comprimé, HaloLite et Prodose, ont mis en évidence des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Avec ces deux appareils, le diamètre médian aérodynamique massique (MMAD) de l'aérosol d'iloprost délivré était compris entre 2,6 et 2,7 micromètres.

Le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuliseur, sera versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation. HaloLite et Prodose sont des appareils dosimétriques. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose prédéterminée par la programmation de l'appareil a été délivrée. La durée de la nébulisation dépend de la fréquence respiratoire du patient.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée de la nébulisation (valeur estimée pour une fréquence respiratoire de 15 mouvements par minute)
HaloLite et Prodose	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 à 5 min 8 à 10 min

Pour obtenir une dose de 5 microgrammes d'iloprost au niveau de l'embout buccal du nébuliseur, il est recommandé de répéter deux fois de suite la nébulisation avec la programmation pré-sélectionnée pour la dose de 2,5 microgrammes avec le volume de remplissage correspondant au contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuliseur, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose).

Venta-Neb, un nébuliseur portable à ultrasons alimenté par piles, présente également des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Le MMAD mesuré de l'aérosol était de 2,6 micromètres.

Le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuliseur, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose), sera versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

Deux programmes peuvent être exécutés :

P1 Programme 1 : 5 microgrammes de substance active sur l'embout buccal 25 cycles de nébulisation.

P2 Programme 2 : 2,5 microgrammes de substance active sur l'embout buccal 10 cycles de nébulisation.

Le programme préréglé est sélectionné par le médecin.

Venta-Neb invite le patient à inhaler par un signal optique et acoustique. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose pré-sélectionnée par la programmation de l'appareil a été délivrée. Pour obtenir la taille de gouttelettes optimale pour l'administration de Ventavis, il est nécessaire d'utiliser le déflecteur vert. Pour plus de détails, consulter le mode d'emploi du nébuliseur Venta-Neb.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Venta-Neb	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 min 8 min

Le système I-Neb AAD est un nébuliseur portable manuel à tamis vibrant (technologie VMT, *Vibrating Mesh Technology*). Des ultrasons génèrent un aérosol en entraînant la solution à travers le tamis libérant un aérosol selon des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Le diamètre massique médian (MMAD) mesuré sur l'aérosol délivré à l'embout buccal était de 2,1 micromètres.

Ce nébuliseur détermine, en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient, la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 2,5 ou 5 microgrammes d'iloprost soit délivrée.

La dose pré-sélectionnée du système I-Neb AAD est réglée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant. Il existe deux cuves différentes identifiées par un code couleur. Chacune des cuves dispose d'un disque de contrôle avec code couleur :

La cuve avec le clapet rouge doit être utilisée avec le disque de contrôle rouge pour la dose de 2,5 microgrammes.

La cuve avec le clapet violet doit être utilisée avec le disque de contrôle violet pour la dose de 5 microgrammes.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et jaune), sera versé dans la cuve appropriée du nébuliseur I-Neb AAD immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
I-Neb AAD	2,5 microgrammes 5 microgrammes	3,2 min 6,5 min

Les caractéristiques de l'aérosol délivré par le nébuliseur I-Neb étant légèrement différentes de celles des aérosols délivrés avec les dispositifs HaloLite, Prodose et Venta-Neb, et la solution nébulisée étant délivrée plus rapidement (voir rubrique 5.2), les patients stabilisés avec un type de nébuliseur ne doivent pas en changer sans surveillance médicale.

L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres nébuliseurs offrant des caractéristiques de nébulisation différentes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Pathologies au cours desquelles le risque hémorragique peut être majoré par les effets de Ventavis sur les plaquettes (telles que : ulcères gastro-duodénaux en évolution, traumatismes, hémorragie intracrânienne).
- Coronaropathie sévère ou angor instable.
- Infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents.
- Insuffisance cardiaque décompensée hors d'une surveillance médicale étroite.
- Arythmies sévères.
- Troubles vasculaires cérébraux (tels que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) au cours des 3 mois précédents.
- Hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive.
- Anomalie valvulaire congénitale ou acquise avec troubles de la fonction myocardique cliniquement significatifs non liés à l'hypertension pulmonaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de Ventavis est déconseillée chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire instable avec insuffisance cardiaque droite avancée. En cas de détérioration ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque droite, le relais par un autre traitement devra être envisagé.

Hypotension

La pression artérielle systémique devra être surveillée lors de la mise en route du traitement par Ventavis. Afin d'éviter une majoration de l'hypotension, la prudence est notamment recommandée en cas de pression artérielle systémique basse, d'hypotension orthostatique ou de traitements en cours par des médicaments pouvant diminuer la pression artérielle systémique. Le traitement par Ventavis ne doit pas être instauré chez des patients dont la pression artérielle systolique est inférieure à 85 mmHg. Il convient de rester vigilant quant à l'existence d'affections intercurrentes ou de traitements concomitants susceptibles de majorer le risque d'hypotension et de syncope (voir rubrique 4.5).

Syncope

L'effet vasodilatateur pulmonaire de l'iloprost inhalé est de courte durée (une à deux heures). La syncope est un symptôme fréquent de la maladie elle-même et peut également survenir sous traitement. Les patients présentant des syncopes en rapport avec l'hypertension pulmonaire doivent éviter tout effort inhabituel, notamment pendant leurs activités physiques. Une inhalation peut être utile avant tout exercice physique. L'augmentation de la fréquence de survenue de syncopes peut traduire un échappement thérapeutique, un manque d'efficacité et/ou une aggravation de la maladie. Il faut alors envisager un ajustement et/ou le changement du traitement (voir rubrique 4.8).

Patients atteints d'affections respiratoires

L'inhalation de Ventavis peut induire le risque de survenue de bronchospasme, en particulier chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique (voir rubrique 4.8). En outre, le bénéfice de Ventavis n'est pas établi en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme sévère. Les patients présentant une infection pulmonaire aiguë, une BPCO ou un asthme sévère doivent être surveillés attentivement.

En cas de survenue de signes d'œdème pulmonaire lors de l'inhalation d'iloprost par des patients présentant une hypertension pulmonaire, la possibilité d'une pathologie veino-occlusive associée doit être envisagée. Le traitement doit être arrêté.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Les traitements vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver de façon significative l'hémodynamique des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. En cas d'apparition d'un œdème aigu du poumon, la possibilité d'une maladie veino-occlusive sous-jacente doit être envisagée et le traitement par Ventavis doit être interrompu.

Interruption du traitement

En cas d'interruption du traitement par Ventavis, le risque d'effet rebond ne peut être formellement exclu. Une surveillance étroite des patients est de rigueur en cas d'arrêt de l'iloprost et le relais par un autre traitement doit être envisagé chez les patients présentant un état clinique critique.

Insuffisance rénale ou hépatique

Les données acquises avec l'administration intraveineuse de l'iloprost montrent une diminution de l'élimination en cas d'altération de la fonction hépatique et chez les insuffisants rénaux dialysés (voir rubrique 5.2). L'initiation du traitement devra être prudente. Il est recommandé de respecter un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises (voir rubrique 4.2).

Glycémie

L'administration orale prolongée d'iloprost clathrate chez le chien pendant une durée atteignant un an s'est accompagnée d'une légère augmentation de la glycémie à jeun. Il n'est pas exclu qu'il en soit de même chez l'être humain en cas de traitement prolongé par Ventavis.

Exposition accidentelle à Ventavis

Pour éviter toute exposition accidentelle, il est recommandé d'utiliser Ventavis avec des nébuliseurs déclenchés par l'inspiration (tels que HaloLite/Prodose, I-Neb) et dans une pièce bien ventilée. Les nouveau-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes ne doivent pas être exposés à Ventavis dans l'air ambiant.

Contact avec la peau et les yeux, ingestion orale

La solution de Ventavis pour inhalation par nébulisation ne doit pas entrer en contact avec la peau et les yeux ; l'ingestion orale de Ventavis doit être évitée. L'inhalation du produit devra être réalisée uniquement à l'aide d'un embout buccal, en évitant toute administration par l'intermédiaire d'un masque facial.

Ventavis contient de l'éthanol

Ventavis contient une faible quantité d'éthanol (alcool), inférieure à 100 mg par dose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'iloprost peut potentialiser l'effet des agents vasodilatateurs et antihypertenseurs, et ainsi favoriser le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de Ventavis et d'autres agents antihypertenseurs ou vasodilatateurs, une adaptation de la posologie pouvant alors être nécessaire.

Compte tenu de l'effet inhibiteur de l'iloprost sur les fonctions plaquettaires, son association avec des anticoagulants (comme l'héparine ou les coumariniques) ou d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (comme l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ticlopidine, le clopidogrel et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa tels que l'abciximab, l'eptifibatide et le tirofiban) est susceptible de majorer le risque hémorragique. Une surveillance attentive des patients

sous anticoagulants ou autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, selon les modalités conventionnelles de la pratique médicale, est recommandée.

La perfusion intraveineuse d'iloprost n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine lorsqu'elle est administrée en doses répétées par voie orale ou sur celle de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) lors d'une administration concomitante aux patients.

Bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée, des études *in vitro* étudiant le potentiel inhibiteur de l'iloprost sur l'activité des enzymes du cytochrome P450 n'ont pas mis en évidence d'effet prédictif d'une inhibition significative du métabolisme des médicaments subissant cette voie de dégradation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'iloprost chez la femme enceinte. Il convient néanmoins de prendre en considération le bénéfice du traitement et l'utilisation de Ventavis pourra être envisagée chez les femmes qui décident de poursuivre leur grossesse malgré les risques connus en cas d'hypertension artérielle pulmonaire pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de l'iloprost/ses métabolites dans le lait maternel n'a pas été évalué. De très faibles concentrations d'iloprost ont été retrouvées dans le lait chez les rates (voir rubrique 5.3). L'éventualité d'un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclue, il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par Ventavis.

Fertilité

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'iloprost sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Chez les patients présentant des symptômes d'hypotension tels que des sensations vertigineuses, le traitement par Ventavis a un retentissement important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prudence est de rigueur en début du traitement et jusqu'à ce que la tolérance individuelle du patient soit déterminée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables résultent de l'effet local lié à l'administration par inhalation de l'iloprost, tels qu'une toux, et de l'activité liée aux propriétés pharmacologiques des prostacyclines.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment ($\geq 20\%$) dans les essais cliniques étaient : vasodilatation (dont hypotension), céphalées et toux. Les effets indésirables les plus graves ont été : hypotension, accidents hémorragiques et bronchospasme.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont issus des données regroupées à partir des essais cliniques de phase II et de phase III qui ont inclus 131 patients traités par Ventavis 10 microgrammes/ml et des données de pharmacovigilance. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation et dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données issues des essais cliniques, figurent dans la colonne intitulée « Fréquence indéterminée ».

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Accidents hémorragiques*§		Thrombopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements	
Affections cardiaques		Tachycardie, Palpitations	
Affections vasculaires	Vasodilatation Bouffées vasomotrices	Syncope§ (voir rubrique 4.4), Hypotension*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Sensation de gêne/douleur thoracique Toux	Dyspnée Douleurs laryngopharyngées Irritation laryngopharyngée	Bronchospasme* (voir rubrique 4.4)/Sibilants
Affections gastro-intestinales	Nausées	Diarrhée Vomissements Irritations (incluant des douleurs) au niveau de la bouche et de la langue	Dysgueusie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur des mâchoires/trismus		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Cedème périphérique§		

* Des cas ayant engagé le pronostic vital et/ou fatals ont été rapportés.

§ Voir rubrique « Description de certains effets indésirables particuliers »

Description de certains effets indésirables particuliers

Les accidents hémorragiques (épistaxis et hémoptysie, principalement) ont été très fréquents, comme cela est attendu dans cette population sous traitement anticoagulant associé. Le risque d'hémorragie peut être accru chez les patients recevant simultanément des inhibiteurs potentiels de l'agrégation plaquettaire ou des anticoagulants (voir rubrique 4.5). Les cas fatals ont inclus des hémorragies cérébrales et intracrâniennes.

Les syncopes sont une manifestation fréquente de la maladie elle-même, mais elles peuvent également survenir sous traitement. L'augmentation de la fréquence des syncopes doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament (voir rubrique 4.4).

Les œdèmes périphériques sont une manifestation très fréquente de la maladie elle-même, mais ils peuvent également survenir sous traitement. La fréquence des œdèmes périphériques doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage, peuvent survenir : hypotension, malaise vagal ainsi que céphalées, bouffées vasomotrices, nausées, vomissements et diarrhée.

Peuvent également être observées : augmentation de la pression artérielle, bradycardie ou tachycardie, douleurs dans les membres ou le dos.

Conduite à tenir

Aucun antidote n'est connu. En cas de surdosage, il conviendra d'interrompre la nébulisation, d'assurer une surveillance clinique et d'instaurer un traitement symptomatique si besoin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents anti-thrombotiques, antiagrégants plaquettaires, à l'exception de l'héparine, code ATC : B01AC11

L'iloprost, principe actif de Ventavis, est un analogue synthétique de la prostacycline. Les effets pharmacologiques suivants ont été observés *in vitro*:

- Inhibition de l'agrégation, de l'adhésion et de la sécrétion plaquettaire
- Dilatation des artérioles et des veinules
- Augmentation de la densité capillaire et diminution de l'hyperperméabilité vasculaire induite par des médiateurs tels que la sérotonine ou l'histamine dans la microcirculation
- Stimulation du potentiel fibrinolytique endogène

Les effets pharmacologiques après inhalation de Ventavis sont les suivants :

Vasodilatation directe au niveau de la circulation artérielle pulmonaire, entraînant une amélioration significative de la pression artérielle pulmonaire, de la résistance vasculaire pulmonaire et du débit cardiaque, ainsi que de la saturation de l'oxygène dans le sang veineux mêlé.

Dans une étude randomisée de faible effectif, conduite en double aveugle et contrôlée contre placebo sur une durée de 12 semaines (Etude STEP), 34 patients initialement traités par bosentan 125 mg deux fois par jour depuis au moins 16 semaines et dont l'état clinique hémodynamique était stable avant inclusion, ont bien toléré l'association d'iloprost inhalé à la concentration de 10 microgrammes/ml (jusqu'à 5 microgrammes 6 à 9 fois par jour durant les heures d'éveil). La moyenne de la dose quotidienne inhalée était de 27 microgrammes et la moyenne du nombre d'inhalations par jour était de 5,6. Les effets indésirables aigus chez les patients recevant de façon concomitante le bosentan et l'iloprost correspondaient à ceux observés au cours d'une étude de phase III sur un plus large effectif de patients et au cours de laquelle les patients n'étaient traités que par l'iloprost. Il ne peut être tiré de conclusion fiable concernant l'efficacité de cette association compte tenu de la courte durée de l'étude et de la faible taille de l'échantillon étudié.

Aucune donnée clinique comparant directement, chez un même patient, la réponse hémodynamique aiguë à l'iloprost administré par voie intraveineuse et en inhalation n'est actuellement disponible. Les variations hémodynamiques observées sont en faveur d'une réponse aiguë, avec effet préférentiel de l'iloprost lorsqu'il est administré par voie inhalée sur les vaisseaux pulmonaires. L'effet vasodilatateur pulmonaire d'une inhalation unique disparaît en une à deux heures.

La valeur pronostique de ces observations hémodynamiques aiguës est cependant limitée car la réponse en aiguë n'est pas toujours corrélée avec un bénéfice à long terme d'un traitement par l'iloprost inhalé.

Données d'efficacité chez des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée contre placebo (étude RRA02997) a été conduite chez 203 patients adultes (iloprost inhalé à la concentration de 10 microgrammes/ml : n=101, placebo : n=102) présentant une hypertension pulmonaire stable. L'iloprost inhalé (ou le placebo) venait s'ajouter aux différents traitements déjà utilisés par le patient et pouvant inclure des anticoagulants, vasodilatateurs (ex : inhibiteurs calciques), diurétiques, oxygène ou digitaliques mais pas de PGI₂ (prostacycline ou ses analogues). Parmi les patients inclus, 108 patients présentaient une hypertension artérielle pulmonaire primitive, 95 une hypertension artérielle pulmonaire secondaire associée, pour 56 d'entre eux, à une maladie thromboembolique chronique, pour 34 d'entre eux, à une connectivite (incluant CREST et sclérodermie) et pour 4 d'entre eux à la prise d'un anorexigène. Les valeurs du test de marche à 6 minutes à l'inclusion ont révélé une limitation modérée de la capacité à l'effort : valeur moyenne : 332 mètres dans le groupe iloprost (valeur médiane : 340 mètres) et 315 mètres dans le groupe placebo (valeur médiane : 321 mètres). Dans le groupe iloprost, la valeur médiane de la dose quotidienne inhalée était de 30 microgrammes (valeurs extrêmes : 12,5 et 45 microgrammes/jour). Le critère principal d'efficacité défini pour cette étude était un critère combiné associant : une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins 10% de la capacité à l'effort (mesurée par un test de marche à 6 minutes) à 12 semaines et une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins une classe sur la classification NYHA à 12 semaines et l'absence d'aggravation de l'hypertension pulmonaire ou de décès durant ces 12 semaines. Sur ce critère combiné, le taux de réponses était de 16,8 % (17/101) dans le groupe iloprost et de 4,9 % (5/102) dans le groupe placebo (p=0,007).

Le test de marche à 6 minutes était augmenté en moyenne de 22 mètres après 12 semaines de traitement dans le groupe iloprost (-3,3 mètres dans le groupe placebo ; analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les valeurs manquantes dans chacun des groupes).

Dans le groupe iloprost, la classe NYHA a été améliorée chez 26 % des patients (placebo 15 %) (p=0,032), inchangée chez 67,7 % des patients (placebo 76 %) et diminuée chez 6,3 % des patients

(placebo 9 %). Les paramètres hémodynamiques invasifs ont été mesurés au début et après 12 semaines de traitement.

L'analyse en sous-groupes a montré l'absence d'effet du traitement comparativement au placebo sur le test de marche à 6 minutes pour le sous groupe de patients présentant une hypertension pulmonaire secondaire.

Une augmentation moyenne de la distance parcourue en 6 minutes de 44,7 mètres par rapport à une valeur moyenne à l'inclusion de 329 mètres était retrouvée après 12 semaines de traitement par iloprost inhalé dans le sous- groupe des 49 patients présentant une hypertension pulmonaire primitive. Dans le groupe placebo, la variation observée par rapport à la valeur initiale moyenne de 324 mètres était de -7,4 mètres (analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les données manquantes dans chacun des groupes).

Aucune étude n'a été réalisée avec Ventavis dans l'hypertension pulmonaire chez l'enfant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'iloprost par inhalation à la concentration de 10 microgrammes/ml chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire (dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal : 5 microgrammes; durée de nébulisation comprise entre 4,6 et 10,6 minutes), les concentrations sériques maximales d'iloprost mesurées en fin d'inhalation ont été de 100 à 200 picogrammes/ml. Elles diminuaient ensuite avec des demi-vies comprises entre environ 5 et 25 minutes. Dans les 30 à 60 minutes suivant la fin de l'inhalation, l'iloprost n'est plus décelable dans le compartiment central (limite de quantification : 25 picogrammes/ml).

Distribution

Aucune étude de la distribution n'a été effectuée après inhalation.

Après perfusion intraveineuse chez des volontaires sains, le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre était de 0,6 à 0,8 l/kg. La fixation de l'iloprost aux protéines plasmatiques totales est indépendante de la concentration entre 30 et 3 000 picogrammes/ml et se situe autour de 60 %, dont 75 % liés à l'albumine.

Biotransformation

Aucune étude du métabolisme de l'iloprost après inhalation de Ventavis n'a été effectuée.

Après administration intraveineuse, l'iloprost est largement métabolisé par beta-oxydation de la chaîne latérale carboxylique. L'iloprost n'est pas éliminé sous forme inchangée. Son principal métabolite est le tétranor-iloprost, qui est retrouvé dans les urines sous forme libre et conjuguée. Les études chez l'animal ont montré que le tétranor-iloprost est pharmacologiquement inactif. Les résultats d'études *in vitro* suggèrent que la voie de métabolisme du CYP 450 ne joue qu'un rôle mineur dans la biotransformation de l'iloprost. D'autres études *in vitro* indiquent que le métabolisme pulmonaire de l'iloprost est similaire après administration par voie intraveineuse ou par inhalation.

Élimination

Aucune étude de l'élimination n'a été effectuée après inhalation.

Chez des sujets dont les fonctions hépatiques et rénales sont normales, l'élimination de l'iloprost après perfusion intraveineuse se caractérise dans la plupart des cas par un schéma bi-phasique avec, des demi-vies moyennes respectives de 3 à 5 minutes et de 15 à 30 minutes. La clairance totale de l'iloprost est de l'ordre de 20 ml/kg/min, ce qui suggère une contribution extra-hépatique dans le métabolisme de l'iloprost.

Une étude d'équilibre des masses a été réalisée à l'aide de ^3H -iloprost chez des sujets sains. Après perfusion intraveineuse, la récupération de la radioactivité totale a été de 81 %, et les récupérations dans les urines et les fèces ont été respectivement de 68 % et de 12 %. Les métabolites sont éliminés du plasma et des urines en 2 phases, dont les demi-vies calculées sont d'environ 2 et 5 heures (plasma) et 2 et 18 heures (urine).

Caractéristiques pharmacocinétiques après utilisation des différents nébuliseurs

Une étude croisée randomisée menée chez 20 hommes adultes sains a étudié les caractéristiques pharmacocinétiques de Ventavis (5 microgrammes d'iloprost) après inhalation à l'aide du nébuliseur I-Neb AAD par comparaison avec le nébuliseur Prodose (programmation avec le disque de 5 microgrammes).

Les concentrations sériques maximales ($C_{\max}$) observées étaient plus élevées et atteintes plus rapidement ($T_{\max}$) après inhalation de Ventavis par l'intermédiaire du nébuliseur I-Neb AAD par rapport au nébuliseur Prodose. De même, les expositions systémiques, mesurées par le calcul de l'aire sous la courbe ($\text{ASC}_{(0-t)}$) des concentrations sériques après nébulisation étaient plus élevées avec le nébuliseur I-Neb AAD. Les résultats pharmacocinétiques reflètent les légères différences observées sur les caractéristiques des nébulisats *in vitro* avec ces deux nébuliseurs (voir rubrique 4.2).

Paramètres pharmacocinétiques de l'iloprost après inhalation de 5 microgrammes d'iloprost à l'aide du nébuliseur I-Neb AAD par comparaison avec le nébuliseur Prodose

	$C_{\max}$ (pg/ml) moyenne géométrique (CV en %)	$T_{\max}$ (h), médiane (intervalle)	$\text{ASC}_{(0-t)}$ (pg.h/ml) moyenne géométrique (CV en %)
I-Neb	119 (41,2 %)	0,147 (0,086–0,268)	28,9 (47,4 %)
Prodose	80,0 (46,7 %)	0,183 (0,133–0,279)	18,7 (50,5 %)

$\text{ASC}_{(0-t)}$ = aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps entre T_{0h} et la dernière concentration sérique mesurable

CV = coefficient de variation

Populations particulières de patients

Insuffisance rénale

Une étude par perfusion intraveineuse de l'iloprost a montré que la clairance du médicament est significativement plus faible chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et en dialyse discontinue (CL moyenne = 5 ± 2 ml/minute/kg) que chez des insuffisants rénaux non dialysés (CL moyenne = 18 ± 2 ml/minute/kg).

Insuffisance hépatique

L'iloprost étant intensément métabolisé au niveau hépatique, les altérations de la fonction hépatique influent sur les concentrations plasmatiques du produit. Au cours d'une étude par voie intraveineuse, les résultats obtenus chez 8 patients atteints de cirrhose hépatique ont permis d'estimer la clairance moyenne à 10 ml/minute/kg.

Age et sexe

Il n'a pas été mis en évidence de retentissement du sexe sur la pharmacocinétique de l'iloprost. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les sujets âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Au cours des études de toxicité aiguë, l'administration par voie orale et intraveineuse d'iloprost en dose unique a entraîné des symptômes sévères d'intoxication ou la mort des animaux (IV) à des posologies environ deux fois plus élevées que la dose thérapeutique intraveineuse. Du fait de la forte activité pharmacologique de l'iloprost et compte tenu des doses unitaires utilisées pour l'usage thérapeutique, les résultats observés lors des études de toxicité aiguë ne sont pas prédictifs d'un risque d'effets indésirables en administration aiguë chez l'homme. Comme attendu avec une prostacycline, l'iloprost a entraîné des effets hémodynamiques (vasodilatation, rougeur cutanée, hypotension, inhibition des fonctions plaquettaires, détresse respiratoire) et des signes généraux d'intoxication, tels qu'apathie, troubles de la marche et modifications posturales.

La perfusion intraveineuse/sous cutanée continue d'iloprost pendant des périodes allant jusqu'à 26 semaines chez des rongeurs et des non rongeurs n'a pas provoqué de toxicité organique à des doses 14 à 47 fois supérieures à l'exposition systémique chez l'homme. Les seules observations ont été les effets pharmacologiques attendus : hypotension, rougeur cutanée, dyspnée, accélération de la motilité intestinale.

Selon les valeurs de C_{max} chez le rat, l'exposition systémique lors de ces études par voie parentérale était environ 3,5 fois supérieure à l'exposition maximale pouvant être atteinte après une inhalation. Cette dose maximale de 48,7 microgrammes/kg/jour a également constitué la dose sans effet indésirable (NOAEL, "no observed adverse effect level") évaluée lors des études de toxicité de l'iloprost par inhalation chez le rat, allant jusqu'à 26 semaines. L'exposition systémique après inhalation, calculée sur la base des valeurs de l'aire sous la courbe des concentrations (ASC) chez le rat, était environ 13 fois supérieure à l'exposition thérapeutique correspondante chez l'homme.

Potentiel génotoxique et tumorigène

Les études *in vitro* (sur bactéries, cellules de mammifères et lymphocytes humains) et *in vivo* (test du *micronucleus*) sur les effets génotoxiques n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène. Aucun potentiel tumorigène de l'iloprost n'a été observé au cours des études menées chez le rat et la souris.

Toxicité sur la reproduction

Au cours des études de toxicité embryo-fœtale chez le rat, l'administration intraveineuse continue d'iloprost a entraîné des anomalies non dose-dépendantes de phalanges uniques des pattes antérieures chez certains fœtus/petits.

Ces altérations ne sont pas considérées comme des effets tératogènes, mais sont plus probablement liées à l'induction par l'iloprost d'un retard de croissance au cours de la phase finale de l'organogénèse, en raison de modifications hémodynamiques au niveau fœto-placentaire. Aucun trouble du développement post-natal ni des fonctions de reproduction n'a été constaté témoignant du fait que le retard de croissance intra-utérin a été compensé au cours du développement post-natal. Lors d'études comparables d'embryotoxicité menées chez le lapin et le singe, aucune anomalie digitale de ce type ni aucune anomalie structurelle macroscopique n'a été observée, même après des doses beaucoup plus élevées, dépassant plusieurs fois la dose utilisée en thérapeutique. Chez le rat, l'iloprost et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel en faibles quantités (moins de 1 % de la dose d'iloprost administrée par voie intraveineuse). Aucun trouble du développement post-natal ni des fonctions de reproduction n'a été constaté chez les animaux exposés lors de l'allaitement.

Tolérance locale, potentiel de sensibilisation par contact et d'antigénicité

Chez le rat, l'inhalation d'iloprost à la concentration de 20 microgrammes/ml jusqu'à 26 semaines n'a provoqué aucune irritation locale des voies respiratoires supérieures et inférieures.

Une étude de sensibilisation dermique (test de maximisation) et un test d'antigénicité chez le cobaye n'ont révélé aucun potentiel à induire une sensibilisation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol
Éthanol 96 %
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de 1 ml, incolores, en verre de type I, contenant 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur, identifiées par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et jaune).
Ampoules de 3 ml, incolores, en verre de type I, contenant 2 ml de solution pour inhalation par nébuliseur, identifiées par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose).

1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur :
Boîtes de 30, 42 ou 168 ampoules.

2 ml de solution pour inhalation par nébuliseur :
Boîtes de 30, 90, 100 ou 300 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lors de chaque séance de nébulisation, verser tout le contenu d'une ampoule de Ventavis dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant l'emploi.

Éliminer toute solution restant dans le nébuliseur après la séance de nébulisation. En outre, les instructions d'hygiène et de nettoyage des nébuliseurs fournies par les fabricants des dispositifs doivent être soigneusement respectées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/001
EU/1/03/255/002
EU/1/03/255/003
EU/1/03/255/004
EU/1/03/255/005
EU/1/03/255/006
EU/1/03/255/007
EU/1/03/255/008
EU/1/03/255/011

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 Septembre 2003
Date de dernier renouvellement : 26 août 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).

Une ampoule de 1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.

Excipient à effet notoire :

1 ml contient 1,62 mg d'éthanol à 96 % (équivalent à 1,50 mg d'éthanol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur

Solution limpide et incolore à légèrement jaunâtre

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients adultes en classe fonctionnelle III (NYHA).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ventavis doit être instauré et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire.

Posologie

Dose par séance de nébulisation

L'utilisation de Ventavis 20 microgrammes/ml ne doit être envisagé que chez les patients stabilisés à la dose de 5 microgrammes de Ventavis 10 microgrammes/ml mais qui, en raison d'un temps d'inhalation prolongé, ont tendance à arrêter la nébulisation prématurément et s'expose donc à l'administration incomplète de la dose.

La première administration de Ventavis 20 microgrammes/ml en relais de Ventavis 10 microgrammes/ml doit être supervisée médicalement afin de contrôler la tolérance aigue d'une délivrance d'iloprost à un débit plus rapide résultant de la concentration double de la solution à inhaler.

Dose quotidienne

Les séances de nébulisation seront répétées 6 à 9 fois par jour, en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

Durée du traitement

La durée du traitement dépend de l'état clinique du patient et est déterminée par le médecin. Si l'état clinique du patient se détériore malgré ce traitement, l'administration intraveineuse de prostacycline doit être envisagée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'élimination de l'iloprost est diminuée en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Afin d'éviter toute accumulation systémique du produit pendant la journée, la prudence s'impose chez ces patients lors de la phase initiale d'ajustement de la posologie. Il conviendra de débuter le traitement avec des doses de 2,5 microgrammes délivrées par Ventavis 10 microgrammes/ml en séparant chaque séance de nébulisation d'une durée de 3 à 4 heures (soit six prises quotidiennes au maximum). L'intervalle entre les séances de nébulisation peut ensuite être raccourci avec prudence en fonction de la tolérance individuelle. Si une dose allant jusqu'à 5 microgrammes est indiquée, il conviendra, lors de la mise en route du traitement, de respecter à nouveau un intervalle de 3 à 4 heures entre chaque séance de nébulisation. Cet intervalle pourra ensuite être raccourci en fonction de la tolérance individuelle. Après plusieurs jours de traitement, l'accumulation systémique de l'iloprost est peu probable du fait de l'interruption des prises pendant la nuit.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min (valeur déterminée à partir de la créatininémie en utilisant la formule de Cockcroft et Gault). Les essais cliniques menés n'ont pas inclus de patient présentant une clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min. Les données acquises avec l'administration de l'iloprost par voie intraveineuse montrent une diminution de l'élimination de l'iloprost chez les patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Par conséquent, la dose sera adaptée en suivant les mêmes recommandations que celles préconisées en cas d'insuffisance hépatique (cf. paragraphe ci-dessus).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ventavis chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées n'est disponible.

Mode d'administration

Ventavis est destiné à être administré par voie inhalée à l'aide d'un nébuliseur (voir rubrique 6.6).

La solution pour inhalation par nébuliseur prête à l'emploi doit être inhalée à l'aide du système de nébulisation I-Neb AAD.

Le nébuliseur délivre 5 microgrammes d'iloprost au niveau de l'embout buccal. Le diamètre médian aérodynamique massique (MMAD) de l'aérosol d'iloprost mesuré à l'embout buccal du système de nébulisation I-Neb équipé du disque de contrôle de puissance de niveau 10 était similaire entre les solutions de Ventavis 20 microgrammes/ml (programme doré) et Ventavis 10 microgrammes /ml (programme violet) (soit environ 2,0 micromètres).

Pour éviter toute exposition accidentelle dans l'air ambiant, il est recommandé de bien ventiler la pièce dans laquelle la séance de nébulisation est réalisée.

Indications d'utilisation du système I-Neb AAD :

Le système I-Neb AAD est un nébuliseur portable manuel à tamis vibrant (technologie VMT, *Vibrating Mesh Technology*). Des ultrasons génèrent un aérosol en entraînant la solution à travers le tamis qui libère un aérosol. Ce nébuliseur détermine, en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient, la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 5 microgrammes d'iloprost de la solution pour inhalation par nébuliseur Ventavis 20 microgrammes/ml soit délivrée.

Lors de l'utilisation du système I-Neb AAD, il convient de respecter les instructions ci-après.

La dose délivrée par le système I-Neb AAD est régulée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant. Chaque cuve est identifiée par un code couleur et dispose d'un disque de contrôle avec code couleur.

Pour la dose de 5 microgrammes de Ventavis 20 microgrammes/ml, la cuve avec le clapet **doré** doit être utilisée avec le disque de contrôle **doré**.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis 20 microgrammes/ml, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux jaune et rouge, sera versé dans la cuve immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Pathologies au cours desquelles le risque hémorragique peut être majoré par les effets de Ventavis sur les plaquettes (telles que : ulcères gastro-duodénaux en évolution, traumatismes, hémorragie intracrânienne).
- Coronaropathie sévère ou angor instable.
- Infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents.
- Insuffisance cardiaque décompensée hors d'une surveillance médicale étroite.
- Arythmies sévères.
- Troubles vasculaires cérébraux (tels que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) au cours des 3 mois précédents.
- Hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive.
- Anomalie valvulaire congénitale ou acquise avec troubles de la fonction myocardique cliniquement significatifs non liés à l'hypertension pulmonaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de Ventavis est déconseillée chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire instable avec insuffisance cardiaque droite avancée. En cas de détérioration ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque droite, le relais par un autre traitement devra être envisagé.

Hypotension

La pression artérielle systémique devra être surveillée lors de la mise en route du traitement par Ventavis. Afin d'éviter une majoration de l'hypotension, la prudence est notamment recommandée en cas de pression artérielle systémique basse, d'hypotension orthostatique ou de traitements en cours par des médicaments pouvant diminuer la pression artérielle systémique. Le traitement par Ventavis ne doit pas être instauré chez des patients dont la pression artérielle systolique est inférieure à 85 mmHg. Il convient de rester vigilant quant à l'existence d'affections intercurrentes ou de traitements concomitants susceptibles de majorer le risque d'hypotension et de syncope (voir rubrique 4.5).

Syncope

L'effet vasodilatateur pulmonaire de l'iloprost inhalé est de courte durée (une à deux heures). La syncope est un symptôme fréquent de la maladie elle-même et peut également survenir sous traitement. Les patients présentant des syncopes en rapport avec l'hypertension pulmonaire doivent éviter tout effort inhabituel, notamment pendant leurs activités physiques. Une inhalation peut être utile avant tout exercice physique. L'augmentation de la fréquence de survenue de syncopes peut traduire un échappement thérapeutique, un manque d'efficacité et/ou une aggravation de la maladie. Il faut alors envisager un ajustement et/ou le changement du traitement (voir rubrique 4.8).

Patients atteints d'affections respiratoires

L'inhalation de Ventavis peut induire le risque de survenue de bronchospasme, en particulier chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique (voir rubrique 4.8). En outre, le bénéfice de Ventavis n'est pas établi en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme sévère. Les patients présentant une infection pulmonaire aiguë, une BPCO ou un asthme sévère doivent être surveillés attentivement.

En cas de survenue de signes d'œdème pulmonaire lors de l'inhalation d'iloprost par des patients présentant une hypertension pulmonaire, la possibilité d'une pathologie veino-occlusive associée doit être envisagée. Le traitement doit être arrêté.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Les traitements vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver de façon significative l'hémodynamique des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. En cas d'apparition d'œdème aigu du poumon, la possibilité d'une maladie veino-occlusive sous-jacente doit être envisagée et le traitement par Ventavis doit être interrompu.

Interruption du traitement

En cas d'interruption du traitement par Ventavis, le risque d'effet rebond ne peut être formellement exclu. Une surveillance étroite des patients est de rigueur en cas d'arrêt de l'iloprost et le relais par un autre traitement doit être envisagé chez les patients présentant un état clinique critique.

Insuffisance rénale ou hépatique

Les données acquises avec l'administration intraveineuse de l'iloprost montrent une diminution de l'élimination en cas d'altération de la fonction hépatique et chez les insuffisants rénaux dialysés (voir rubrique 5.2). L'initiation du traitement devra être prudente. Il est recommandé de respecter un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises (voir rubrique 4.2).

Glycémie

L'administration orale prolongée d'iloprost clathrate chez le chien pendant une durée atteignant un an s'est accompagnée d'une légère augmentation de la glycémie à jeun. Il n'est pas exclu qu'il en soit de même chez l'être humain en cas de traitement prolongé par Ventavis.

Exposition accidentelle à Ventavis

Pour éviter toute exposition accidentelle, Ventavis 20 microgrammes/ml doit être utilisé avec le nébuliseur I-Neb déclenché par l'inspiration et il est recommandé de bien ventiler la pièce dans laquelle est réalisée la nébulisation.

Les nouveau-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes ne doivent pas être exposés à Ventavis dans l'air ambiant.

Contact avec la peau et les yeux, ingestion orale

La solution de Ventavis pour inhalation par nébulisation ne doit pas entrer en contact avec la peau et les yeux ; l'ingestion orale de Ventavis doit être évitée. L'inhalation du produit devra être réalisée uniquement à l'aide d'un embout buccal, en évitant toute administration par l'intermédiaire d'un masque facial.

Ventavis contient de l'éthanol

Ce médicament contient une faible quantité d'**éthanol** (alcool), inférieure à 100 mg par dose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'iloprost peut potentialiser l'effet des agents vasodilatateurs et antihypertenseurs, et ainsi favoriser le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de Ventavis et d'autres agents antihypertenseurs ou vasodilatateurs, une adaptation de la posologie pouvant alors être nécessaire.

Compte tenu de l'effet inhibiteur de l'iloprost sur les fonctions plaquettaires, son association avec des anticoagulants (comme l'héparine ou les coumariniques) ou d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (comme l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ticlopidine, le clopidogrel et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa tels que l'abciximab, l'éptifibatide et le

tirofiban) est susceptible de majorer le risque hémorragique. Une surveillance attentive des patients sous anticoagulants ou autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, selon les modalités conventionnelles de la pratique médicale, est recommandée.

La perfusion intraveineuse d'iloprost n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine lorsqu'elle est administrée en doses répétées par voie orale ou sur celle de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) lors d'une administration concomitante aux patients.

Bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée, des études *in vitro* étudiant le potentiel inhibiteur de l'iloprost sur l'activité des enzymes du cytochrome P450 n'ont pas mis en évidence d'effet prédictif d'une inhibition significative du métabolisme des médicaments subissant cette voie de dégradation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'iloprost chez la femme enceinte. Il convient néanmoins de prendre en considération le bénéfice du traitement et l'utilisation de Ventavis pourra être envisagée chez les femmes qui décident de poursuivre leur grossesse malgré les risques connus en cas d'hypertension artérielle pulmonaire pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de l'iloprost/ses métabolites dans le lait maternel n'a pas été évalué. De très faibles concentrations d'iloprost ont été retrouvées dans le lait chez les rates (voir rubrique 5.3). L'éventualité d'un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclue, il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par Ventavis.

Fertilité

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'iloprost sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Chez les patients présentant des symptômes d'hypotension tels que des sensations vertigineuses, le traitement par Ventavis a un retentissement important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prudence est de rigueur en début du traitement et jusqu'à ce que la tolérance individuelle du patient soit déterminée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables résultent de l'effet local lié à l'administration par inhalation de l'iloprost, tels qu'une toux, et de l'activité liée aux propriétés pharmacologiques des prostacyclines.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment ($\geq 20\%$) dans les essais cliniques étaient : vasodilatation (dont hypotension), céphalées et toux. Les effets indésirables les plus graves ont été : hypotension, accidents hémorragiques et bronchospasme.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont issus des données regroupées à partir des essais cliniques de phase II et de phase III qui ont inclus 131 patients traités par le médicament et des données de pharmacovigilance. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation et dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données issues des essais cliniques, figurent dans la colonne intitulée « Fréquence indéterminée ».

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Accidents hémorragiques*§		Thrombopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements	
Affections cardiaques		Tachycardie, Palpitations	
Affections vasculaires	Vasodilatation Bouffées vasomotrices	Syncopé§ (voir rubrique 4.4), Hypotension*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Sensation de gêne/douleur thoracique Toux	Dyspnée Douleurs laryngopharyngées Irritation laryngopharyngée	Bronchospasme* (voir rubrique 4.4)/Sibilants
Affections gastro-intestinales	Nausées	Diarrhée Vomissements Irritations (incluant des douleurs) au niveau de la bouche et de la langue	Dysgueusie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur des mâchoires/trismus		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Cedème périphérique§		

* Des cas ayant engagé le pronostic vital et/ou fatals ont été rapportés.

§ Voir rubrique « Description de certains effets indésirables particuliers »

Description de certains effets indésirables particuliers

Les accidents hémorragiques (épistaxis et hémoptysie, principalement) ont été très fréquents, comme cela est attendu dans cette population sous traitement anticoagulant associé. Le risque d'hémorragie peut être accru chez les patients recevant simultanément des inhibiteurs potentiels de l'agrégation plaquettaire ou des anticoagulants (voir rubrique 4.5). Les cas fatals ont inclus des hémorragies cérébrales et intracrâniennes.

Les syncopes sont une manifestation fréquente de la maladie elle-même, mais elles peuvent également survenir sous traitement. L'augmentation de la fréquence des syncopes doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament (voir rubrique 4.4).

Au cours des essais cliniques, des œdèmes périphériques ont été rapportés chez 19,1 % des patients sous iloprost et chez 22,2 % des patients sous placebo. Les œdèmes périphériques sont une manifestation très fréquente de la maladie elle-même, mais ils peuvent également survenir sous traitement. La fréquence des œdèmes périphériques doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage, peuvent survenir : hypotension, malaise vagal ainsi que céphalées, bouffées vasomotrices, nausées, vomissements et diarrhée.

Peuvent également être observées : augmentation de la pression artérielle, bradycardie ou tachycardie, douleurs dans les membres ou le dos.

Conduite à tenir

Aucun antidote n'est connu. En cas de surdosage, il conviendra d'interrompre la nébulisation, d'assurer une surveillance clinique et d'instaurer un traitement symptomatique si besoin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents anti-thrombotiques, antiagrégants plaquettaires, à l'exception de l'héparine, code ATC : B01AC11

L'iloprost, principe actif de Ventavis, est un analogue synthétique de la prostacycline. Les effets pharmacologiques suivants ont été observés *in vitro*:

- Inhibition de l'agrégation, de l'adhésion et de la sécrétion plaquettaire
- Dilatation des artérioles et des veinules
- Augmentation de la densité capillaire et diminution de l'hyperperméabilité vasculaire induite par des médiateurs tels que la sérotonine ou l'histamine dans la microcirculation
- Stimulation du potentiel fibrinolytique endogène

Les effets pharmacologiques après inhalation de Ventavis sont les suivants :

Vasodilatation directe au niveau de la circulation artérielle pulmonaire, entraînant une amélioration significative de la pression artérielle pulmonaire, de la résistance vasculaire pulmonaire et du débit cardiaque, ainsi que de la saturation de l'oxygène dans le sang veineux mêlé.

Dans une étude randomisée de faible effectif, conduite en double aveugle et contrôlée contre placebo sur une durée de 12 semaines (Etude STEP), 34 patients initialement traités par bosentan 125 mg deux fois par jour depuis au moins 16 semaines et dont l'état clinique hémodynamique était stable avant inclusion, ont bien toléré l'association d'iloprost inhalé à la concentration de 10 microgrammes/ml (jusqu'à 5 microgrammes 6 à 9 fois par jour durant les heures d'éveil). La moyenne de la dose quotidienne inhalée était de 27 microgrammes et la moyenne du nombre d'inhalations par jour était de 5,6. Les effets indésirables aigus chez les patients recevant de façon concomitante le bosentan et l'iloprost correspondaient à ceux observés au cours d'une étude de phase III sur un plus large effectif de patients et au cours de laquelle les patients n'étaient traités que par l'iloprost. Il ne peut être tiré de conclusion fiable concernant l'efficacité de cette association compte tenu de la courte durée de l'étude et de la faible taille de l'échantillon étudié.

Aucune donnée clinique comparant directement, chez un même patient, la réponse hémodynamique aiguë à l'iloprost administré par voie intraveineuse et en inhalation n'est actuellement disponible. Les variations hémodynamiques observées sont en faveur d'une réponse aiguë, avec effet préférentiel de l'iloprost lorsqu'il est administré par voie inhalée sur les vaisseaux pulmonaires. L'effet vasodilatateur pulmonaire d'une inhalation unique disparaît en une à deux heures.

La valeur pronostique de ces observations hémodynamiques aiguës est cependant limitée car la réponse en aiguë n'est pas toujours corrélée avec un bénéfice à long terme d'un traitement par l'iloprost inhalé.

Données d'efficacité chez des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée contre placebo (étude RRA02997) a été conduite chez 203 patients adultes (iloprost inhalé à la concentration de 10 microgrammes/ml : n=101, placebo : n=102) présentant une hypertension pulmonaire stable. L'iloprost inhalé (ou le placebo) venait s'ajouter aux différents traitements déjà utilisés par le patient et pouvant inclure des anticoagulants, vasodilatateurs (ex : inhibiteurs calciques), diurétiques, oxygène, ou digitaliques mais pas de PGI₂ (prostacycline ou ses analogues). Parmi les patients inclus, 108 patients présentaient une hypertension artérielle pulmonaire primitive, 95 une hypertension artérielle pulmonaire secondaire associée, pour 56 d'entre eux, à une maladie thromboembolique chronique, pour 34 d'entre eux, à une connectivite (incluant CREST et sclérodermie) et pour 4 d'entre eux à la prise d'un anorexigène. Les valeurs du test de marche à 6 minutes à l'inclusion ont révélé une limitation modérée de la capacité à l'effort : valeur moyenne : 332 mètres dans le groupe iloprost (valeur médiane : 340 mètres) et 315 mètres dans le groupe placebo (valeur médiane : 321 mètres). Dans le groupe iloprost, la valeur médiane de la dose quotidienne inhalée était de 30 microgrammes (valeurs extrêmes : 12,5 et 45 microgrammes/jour). Le critère principal d'efficacité défini pour cette étude était un critère combiné associant : une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins 10 % de la capacité à l'effort (mesurée par un test de marche à 6 minutes) à 12 semaines et une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins une classe sur la classification NYHA à 12 semaines et l'absence d'aggravation de l'hypertension pulmonaire ou de décès durant ces 12 semaines. Sur ce critère combiné, le taux de réponses était de 16,8 % (17/101) dans le groupe iloprost et de 4,9 % (5/102) dans le groupe placebo (p=0,007).

Le test de marche à 6 minutes était augmenté en moyenne de 22 mètres après 12 semaines de traitement dans le groupe iloprost (-3,3 mètres dans le groupe placebo ; analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les valeurs manquantes dans chacun des groupes).

Dans le groupe iloprost, la classe NYHA a été améliorée chez 26 % des patients (placebo 15 %) (p=0,032), inchangée chez 67,7 % des patients (placebo 76 %) et diminuée chez 6,3 % des patients

(placebo 9 %). Les paramètres hémodynamiques invasifs ont été mesurés au début et après 12 semaines de traitement.

L'analyse en sous-groupes a montré l'absence d'effet du traitement comparativement au placebo sur le test de marche à 6 minutes pour le sous groupe de patients présentant une hypertension pulmonaire secondaire.

Une augmentation moyenne de la distance parcourue en 6 minutes de 44,7 mètres par rapport à une valeur moyenne à l'inclusion de 329 mètres était retrouvée après 12 semaines de traitement par iloprost inhalé dans le sous- groupe des 49 patients présentant une hypertension pulmonaire primitive. Dans le groupe placebo, la variation observée par rapport à la valeur initiale moyenne de 324 mètres était de -7,4 mètres (analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les données manquantes dans chacun des groupes).

Aucune étude n'a été réalisée avec Ventavis dans l'hypertension pulmonaire chez l'enfant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'iloprost par inhalation à la concentration de 10 microgrammes/ml chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire (dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal : 5 microgrammes; durée de nébulisation comprise entre 4,6 et 10,6 minutes), les concentrations sériques maximales d'iloprost mesurées en fin d'inhalation ont été de 100 à 200 picogrammes/ml. Elles diminuaient ensuite avec des demi-vies comprises entre environ 5 et 25 minutes. Dans les 30 à 120 minutes suivant la fin de l'inhalation, l'iloprost n'est plus décelable dans le compartiment central (limite de quantification : 25 picogrammes/ml).

La pharmacocinétique de l'iloprost administré avec une durée de nébulisation prolongée a été spécifiquement étudiée dans le cadre d'une étude croisée randomisée incluant 19 hommes adultes sains comparant l'inhalation de Ventavis 10 microgrammes/ml et de Ventavis 20 microgrammes/ml (dose de 5 microgrammes d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal). L'exposition systémique (ASC_{0-t}) mesurée avec les deux formulations était comparable. La concentration sérique maximale (C_{max}) mesurée avec Ventavis 20 microgrammes/ml était environ 30% supérieure à la C_{max} obtenue après inhalation de Ventavis 10 microgrammes/ml, en relation avec la durée de nébulisation plus courte avec Ventavis 20 microgrammes/ml.

Distribution

Aucune étude de la distribution n'a été effectuée après inhalation.

Après perfusion intraveineuse chez des volontaires sains, le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre était de 0,6 à 0,8 l/kg. La fixation de l'iloprost aux protéines plasmatiques totales est indépendante de la concentration entre 30 et 3 000 picogrammes/ml et se situe autour de 60 %, dont 75 % liés à l'albumine.

Biotransformation

Aucune étude du métabolisme de l'iloprost après inhalation de Ventavis n'a été effectuée.

Après administration intraveineuse, l'iloprost est largement métabolisé par beta-oxydation de la chaîne latérale carboxylique. L'iloprost n'est pas éliminé sous forme inchangée. Son principal métabolite est le tétranor-iloprost, qui est retrouvé dans les urines sous forme libre et conjuguée. Les études chez l'animal ont montré que le tétranor-iloprost est pharmacologiquement inactif. Les résultats d'études *in vitro* suggèrent que la voie de métabolisme du CYP 450 ne joue qu'un rôle mineur dans la biotransformation de l'iloprost. D'autres études *in vitro* indiquent que le métabolisme pulmonaire de l'iloprost est similaire après administration par voie intraveineuse ou par inhalation.

Élimination

Aucune étude de l'élimination n'a été effectuée après inhalation.

Chez des sujets dont les fonctions hépatiques et rénales sont normales, l'élimination de l'iloprost après perfusion intraveineuse se caractérise dans la plupart des cas par un schéma bi-phasique avec des demi-vies moyennes respectives de 3 à 5 minutes et de 15 à 30 minutes. La clairance totale de l'iloprost est de l'ordre de 20 ml/kg/min, ce qui suggère une contribution extra-hépatique dans le métabolisme de l'iloprost.

Une étude d'équilibre des masses a été réalisée à l'aide de ^3H -iloprost chez des sujets sains. Après perfusion intraveineuse, la récupération de la radioactivité totale a été de 81 %, et les récupérations dans les urines et les fèces ont été respectivement de 68 % et de 12 %. Les métabolites sont éliminés du plasma et des urines en 2 phases, dont les demi-vies calculées sont d'environ 2 et 5 heures (plasma) et 2 et 18 heures (urine).

Populations particulières de patients

Insuffisance rénale

Une étude par perfusion intraveineuse de l'iloprost a montré que la clairance du médicament est significativement plus faible chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et en dialyse discontinue (CL moyenne = 5 ± 2 ml/minute/kg) que chez des insuffisants rénaux non dialysés (CL moyenne = 18 ± 2 ml/minute/kg).

Insuffisance hépatique

L'iloprost étant intensément métabolisé au niveau hépatique, les altérations de la fonction hépatique influent sur les concentrations plasmatiques du produit. Au cours d'une étude par voie intraveineuse, les résultats obtenus chez 8 patients atteints de cirrhose hépatique ont permis d'estimer la clairance moyenne à 10 ml/minute/kg.

Age et sexe

Il n'a pas été mis en évidence de retentissement du sexe sur la pharmacocinétique de l'iloprost. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les sujets âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Au cours des études de toxicité aiguë, l'administration par voie orale et intraveineuse d'iloprost en dose unique a entraîné des symptômes sévères d'intoxication ou la mort des animaux (IV) à des posologies environ deux fois plus élevées que la dose thérapeutique intraveineuse. Du fait de la forte activité pharmacologique de l'iloprost et compte tenu des doses unitaires utilisées pour l'usage thérapeutique, les résultats observés lors des études de toxicité aiguë ne sont pas prédictifs d'un risque d'effets indésirables en administration aiguë chez l'homme. Comme attendu avec une prostacycline, l'iloprost a entraîné des effets hémodynamiques (vasodilatation, rougeur cutanée, hypotension, inhibition des fonctions plaquettaires, détresse respiratoire) et des signes généraux d'intoxication, tels qu'apathie, troubles de la marche et modifications posturales.

La perfusion intraveineuse/sous cutanée continue d'iloprost pendant des périodes allant jusqu'à 26 semaines chez des rongeurs et des non rongeurs n'a pas provoqué de toxicité organique à des doses 14 à 47 fois supérieures à l'exposition systémique chez l'homme. Les seules observations ont été les effets pharmacologiques attendus : hypotension, rougeur cutanée, dyspnée, accélération de la motilité intestinale.

Selon les valeurs de C_{max} chez le rat, l'exposition systémique lors de ces études par voie parentérale était environ 3,5 fois supérieure à l'exposition maximale pouvant être atteinte après une inhalation. Cette dose maximale de 48,7 microgrammes/kg/jour a également constitué la dose sans effet

indésirable (NOAEL, “no observed adverse effect level”) évaluée lors des études de toxicité de l’iloprost par inhalation chez le rat, allant jusqu’à 26 semaines. L’exposition systémique après inhalation, calculée sur la base des valeurs de l’aire sous la courbe des concentrations (ASC) chez le rat, était environ 13 fois supérieure à l’exposition thérapeutique correspondante chez l’homme.

Potentiel génotoxique et tumorigène

Les études *in vitro* (sur bactéries, cellules de mammifères et lymphocytes humains) et *in vivo* (test du *miconucleus*) sur les effets génotoxiques n’ont pas mis en évidence de potentiel mutagène. Aucun potentiel tumorigène de l’iloprost n’a été observé au cours des études menées chez le rat et la souris.

Toxicité sur la reproduction

Au cours des études de toxicité embryo-fœtale chez le rat, l’administration intraveineuse continue d’iloprost a entraîné des anomalies non dose-dépendantes de phalanges uniques des pattes antérieures chez certains fœtus/petits.

Ces altérations ne sont pas considérées comme des effets tératogènes, mais sont plus probablement liées à l’induction par l’iloprost d’un retard de croissance au cours de la phase finale de l’organogénèse, en raison de modifications hémodynamiques au niveau fœto-placentaire. Aucun trouble du développement post-natal ni des fonctions de reproduction n’a été constaté témoignant du fait que le retard de croissance intra-utérin a été compensé au cours du développement post-natal. Lors d’études comparables d’embryotoxicité menées chez le lapin et le singe, aucune anomalie digitale de ce type ni aucune anomalie structurelle macroscopique n’a été observée, même après des doses beaucoup plus élevées, dépassant plusieurs fois la dose utilisée en thérapeutique. Chez le rat, l’iloprost et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel en faibles quantités (moins de 1 % de la dose d’iloprost administrée par voie intraveineuse). Aucun trouble du développement post-natal ni des fonctions de reproduction n’a été constaté chez les animaux exposés lors de l’allaitement.

Tolérance locale, potentiel de sensibilisation par contact et d’antigénicité

Chez le rat, l’inhalation d’iloprost à la concentration de 20 microgrammes/ml jusqu’à 26 semaines n’a provoqué aucune irritation locale des voies respiratoires supérieures et inférieures.

Une étude de sensibilisation dermique (test de maximisation) et un test d’antigénicité chez le cobaye n’ont révélé aucun potentiel à induire une sensibilisation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol
Éthanol 96 %
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l’absence d’études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d’autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de 1 ml, incolores, en verre de type I, contenant 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur, identifiées par un code couleur composé de deux anneaux (jaune et rouge).

1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur :

Boîtes de 30 ou 42 ampoules.

Conditionnement multiple de 168 (4 × 42) ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lors de chaque séance de nébulisation, verser tout le contenu d'une ampoule de Ventavis dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant l'emploi.

Éliminer toute solution restant dans le nébuliseur après la séance de nébulisation. En outre, les instructions d'hygiène et de nettoyage des nébuliseurs fournies par les fabricants des dispositifs doivent être soigneusement respectées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/009

EU/1/03/255/010

EU/1/03/255/012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 Septembre 2003

Date de dernier renouvellement : 26 août 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Berlimed S.A., Polígono Industrial Santa Rosa s/n, 28806 Alcalá de Henares, Madrid (Espagne)

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**(EMBALLAGE EXTÉRIEUR /****30 AMPOULES DE 2 ML****90 AMPOULES DE 2 ML****90 (3 x 30) AMPOULES DE 2 ML****100 AMPOULES DE 2 ML****300 AMPOULES DE 2 ML****300 (10 x 30) AMPOULES DE 2 ML)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Une ampoule de 2 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur.
30 ampoules de 2 ml.
90 ampoules de 2 ml.
90 (3 x 30) ampoules de 2 ml.
100 ampoules de 2 ml.
300 ampoules de 2 ml.
300 (10 x 30) ampoules de 2 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/001	[30 x 2 ml]
EU/1/03/255/006	[90 x 2 ml]
EU/1/03/255/007	[90 (3 x 30) x 2 ml]
EU/1/03/255/002	[100 x 2 ml]
EU/1/03/255/003	[300 x 2 ml]
EU/1/03/255/008	[300 (10 x 30) x 2 ml]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ventavis 10 microgrammes/ml ; 2 ml

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**(Carton intérieur sans blue box)****(BOITE DE 30 AMPOULES DANS UN CARTON DE 90 (3 X 30) AMPOULES DE 2 ML)****(BOITE DE 30 AMPOULES DANS UN CARTON DE 300 (10 X 30) AMPOULES DE 2 ML)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Une ampoule de 2 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur
30 ampoules de 2 ml. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut pas être vendu séparément.
Fait partie d'un conditionnement multiple contenant 90 ampoules de 2 ml.
Fait partie d'un conditionnement multiple contenant 300 ampoules de 2 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/007 [90 (3 x 30) x 2 ml]
EU/1/03/255/008 [300 (10 x 30) x 2 ml]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ventavis 10 microgrammes/ml ; 2 ml

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

(**EMBALLAGE EXTÉRIEUR /**
30 AMPOULES DE 1 ML
42 AMPOULES DE 1 ML
168 AMPOULES DE 1 ML)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Une ampoule de 1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur.
30 ampoules de 1 ml.
42 ampoules de 1 ml.
168 ampoules de 1 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.

Pour administration avec le nébuliseur I-Neb.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/004	[30 x 1 ml]
EU/1/03/255/011	[42 x 1 ml]
EU/1/03/255/005	[168 x 1 ml]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ventavis 10 microgrammes/ml ; 1 ml

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
(Carton intérieur sans blue box)**

(BOITE DE 42 AMPOULES DANS UN CARTON DE 168 (4 X 42) AMPOULES DE 1 ML)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Une ampoule de 1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur
42 ampoules de 1 ml. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut pas être vendu séparément.
Fait partie d'un conditionnement multiple contenant 168 ampoules de 1 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ventavis 10 microgrammes/ml ; 1 ml

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

(AMPOULE DE 2 ML)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

Iloprost

Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

(AMPOULE DE 1 ML)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost
Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR 30 AMPOULES****EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR 42 AMPOULES****EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR 168 (4 × 42 AMPOULES)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Une ampoule de 1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur.
30 ampoules.
42 ampoules.
Conditionnement multiple 168 (4 × 42) ampoules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.

Pour administration avec le nébuliseur I-Neb.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/009	[30 × 1 ml]
EU/1/03/255/012	[42 x 1 ml]
EU/1/03/255/010	[168 (4 × 42) × 1 ml]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ventavis 20 microgrammes/ml ; 1 ml

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
(BOITE DE 42 AMPOULES DANS UN CARTON DE 168 (4 × 42) AMPOULES DE 1 ML)
(Carton intérieur sans blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Une ampoule de 1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur
42 ampoules. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/010 [168 (4 × 42) × 1 ml]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ventavis 20 microgrammes/ml ; 1 ml

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

(AMPOULE DE 1 ML)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

Iloprost

Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur Iloprost

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ventavis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ventavis
3. Comment utiliser Ventavis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ventavis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ventavis et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Ventavis ?

Le principe actif de Ventavis est l'iloprost. Ce dernier imite une substance naturelle de l'organisme appelée prostacycline. Ventavis inhibe la fermeture ou le rétrécissement indésirable des vaisseaux, favorisant ainsi le passage d'une plus grande quantité de sang dans les vaisseaux.

Dans quel cas Ventavis est-il utilisé ?

Ventavis est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) modérée chez l'adulte. L'HTAPP est un type d'hypertension pulmonaire pour lequel la cause de l'augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire n'est pas connue.

Il s'agit d'une maladie dans laquelle la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons est trop élevée.

Ventavis est utilisé pour améliorer la tolérance à l'effort (capacité à réaliser une activité physique) ainsi que les symptômes.

Comment agit Ventavis ?

L'aérosol libéré par votre nébuliseur et que vous inhalez par la bouche amène le médicament jusqu'aux poumons, où il peut agir plus efficacement au niveau de l'artère qui va du cœur jusqu'aux poumons. En améliorant ainsi le débit sanguin, il permet de faciliter le travail du cœur pour apporter l'oxygène contenu dans le sang jusqu'à l'ensemble de l'organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ventavis ?

N'utilisez jamais Ventavis :

- **si vous êtes allergique** à l'iloprost ou à l'un des autres composants contenus dans Ventavis (voir également rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »).
- **si vous présentez un risque d'hémorragie** – par exemple, si vous avez un ulcère de l'estomac en évolution ou un ulcère de la partie supérieure de l'intestin grêle (ulcère duodénal), si vous avez des blessures physiques (traumatismes) ou si vous présentez un risque d'hémorragie intracrânienne.
- **si vous avez un problème cardiaque**, tel que :
 - un apport sanguin insuffisant au niveau du muscle cardiaque (insuffisance coronarienne sévère ou angine de poitrine instable) ; des douleurs dans la poitrine peuvent notamment en être les symptômes
 - un antécédent de crise cardiaque survenue au cours des six derniers mois
 - une insuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque décompensée) qui n'est pas sous surveillance médicale étroite
 - arythmie cardiaque grave
 - une anomalie des valves cardiaques (congénitale ou acquise), qui empêche le cœur de travailler correctement (d'origine autre que l'hypertension artérielle pulmonaire).
- **si vous avez subi un accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois**, ou toute autre anomalie qui a pour conséquence une diminution de l'irrigation sanguine au niveau du cerveau (exemple : accident ischémique transitoire)
- **si votre hypertension pulmonaire est due à une obstruction ou un rétrécissement veineux** (maladie veino-occlusive)

Avertissements et précautions

- Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ventavis : L'inhalation de Ventavis peut déclencher des difficultés respiratoires (voir rubrique 4), en particulier chez les patients présentant un bronchospasme (constriction soudaine des muscles des parois des petites voies respiratoires) et une respiration sifflante. Informez votre médecin **si vous avez une infection des poumons, un asthme sévère ou une maladie chronique des poumons** (broncho-pneumopathie chronique obstructive). Votre médecin vous surveillera étroitement.
- **Votre pression artérielle sera contrôlée avant le traitement et si elle est trop basse** (moins de 85 mmHg pour la valeur supérieure), le traitement par Ventavis ne devra pas être débuté.
- En règle générale, vous devrez **veiller tout particulièrement à essayer d'éviter la survenue de chute de la pression artérielle** qui se manifeste notamment par des évanouissements et des vertiges :
 - Informez votre médecin si vous prenez tout autre médicament car l'effet associé de ce dernier et de Ventavis pourrait majorer la baisse de votre pression artérielle (voir ci-dessous « Autres médicaments et Ventavis »).
 - Allez doucement pour vous lever d'un fauteuil ou du lit.
 - Si vous avez tendance à faire des malaises en quittant votre lit, il peut être utile de prendre la première dose de la journée alors que vous êtes encore couché(e).
 - Si vous avez tendance à faire des malaises, évitez tout effort inhabituel, par exemple lors d'activités physiques ; il peut être utile d'inhaler Ventavis avant de telles activités physiques.
- Les malaises peuvent être provoqués par la maladie elle-même. Informez votre médecin si ceux-ci s'aggravent. Il pourra envisager d'ajuster votre dose ou de changer votre traitement.
- **Si vous êtes atteints d'une faiblesse du cœur telle qu'une insuffisance cardiaque droite et si vous sentez que votre maladie s'aggrave**, parlez-en à votre médecin. Les symptômes peuvent notamment être un gonflement des pieds et des chevilles, un essoufflement, des palpitations, un besoin plus fréquent d'uriner la nuit ou un œdème. Votre médecin envisagera de changer votre traitement.
- **Si apparaissent des difficultés à respirer, une toux accompagnée d'expectorations de sang, et/ou des sueurs importantes, celles-ci peuvent signifier que vous avez de l'eau dans les poumons** (œdème pulmonaire). Arrêtez votre traitement par Ventavis et parlez-en immédiatement à votre médecin. Il en recherchera les causes et prendra les mesures adaptées.

- **Si vous avez des problèmes hépatiques ou des problèmes rénaux très sévères nécessitant une dialyse**, informez-en votre médecin. Il est possible que l'on vous administre progressivement la dose prescrite ou que l'on vous prescrive une dose de Ventavis inférieure à celle des autres patients (voir rubrique 3 « Comment utiliser Ventavis »).

Contact de Ventavis avec la peau ou ingestion de Ventavis

- **NE LAISSEZ PAS** la solution de Ventavis entrer en contact avec votre peau ou vos yeux. Si cela se produit, rincez-vous immédiatement la peau ou les yeux avec de grandes quantités d'eau.
- **NE BUVEZ PAS OU N'AVALEZ PAS** la solution de Ventavis. Si vous en avalez par accident, buvez de grandes quantités d'eau et informez-en votre médecin.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Ventavis chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Ventavis

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Ventavis et certains autres médicaments peuvent mutuellement modifier leur mode d'action respectif dans votre organisme. Informez votre médecin si vous prenez :

- **des médicaments destinés à traiter l'hypertension ou les affections cardiaques** (exemples : des bêta-bloquants, des vasodilatateurs nitrés, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Il est possible que votre pression artérielle diminue de façon trop importante. Il se peut que votre médecin modifie la posologie.
- **des médicaments qui fluidifient le sang ou qui inhibent la coagulation sanguine** y compris l'acide acétylsalicylique (destiné à faire baisser la fièvre et à atténuer la douleur), l'héparine et des anticoagulants coumariniques (ex. warfarine, phenprocoumon), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de la phosphodiesterase et les vasodilatateurs nitrés. Votre médecin surveillera attentivement votre état de santé.

Avant de prendre tout médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien, car il dispose d'informations complémentaires sur les médicaments à éviter lorsque vous prenez Ventavis ou avec lesquels vous devez être prudents.

Grossesse

- **Si vous avez une hypertension pulmonaire**, la grossesse doit être évitée car elle peut entraîner une aggravation de votre maladie et pourrait même mettre votre vie en danger.
- **Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de l'être**, prévenez immédiatement votre médecin. Ventavis ne doit être utilisé pendant la grossesse que si votre médecin juge que les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques éventuels pour vous et pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Ventavis passe dans le lait maternel. L'éventualité d'un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclue, il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par Ventavis.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Les nouveau-nés, les jeunes enfants ainsi que les femmes enceintes ne doivent pas être dans la même pièce pendant que vous inhalez Ventavis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ventavis fait baisser la pression artérielle dans l'organisme et peut provoquer des sensations vertigineuses ou de malaises chez certains sujets.

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous ressentez ces effets.

Ventavis contient de l'éthanol

Ventavis contient de petites quantités d'**éthanol** (alcool) (moins de 100 mg par dose).

3. Comment utiliser Ventavis ?

Le traitement par Ventavis ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension pulmonaire.

Quelle est la dose à inhaler et pendant combien de temps ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose de Ventavis et la durée du traitement qui vous conviennent dépendent de votre état. Votre médecin vous conseillera. Ne modifiez pas la dose recommandée sans avoir au préalable consulté votre médecin. De façon générale, au début du traitement par Ventavis, la première dose inhalée doit être de 2,5 microgrammes d'iloprost (dose délivrée au niveau de l'embout buccal du nébuliseur). Si cette dose est bien tolérée, les doses suivantes peuvent être augmentées à 5 microgrammes. Si la dose de 5 microgrammes est mal tolérée, elles seront ramenées à 2,5 microgrammes.

Le traitement consiste généralement en 6 à 9 séances de nébulisation réparties dans la journée. Une séance de nébulisation dure habituellement 4 à 10 minutes selon la dose prescrite et le nébuliseur utilisé.

Si vous avez des troubles rénaux ou hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (patients dont la clairance de la créatinine est > 30 ml/min).

En cas d'insuffisance rénale très sévère nécessitant une dialyse ou en cas de troubles hépatiques, votre médecin initiera le traitement par Ventavis de façon progressive et il vous prescrira donc moins de séances quotidiennes de nébulisation. Au début du traitement, des doses de 2,5 microgrammes seront utilisées, espacées de 3 à 4 heures (soit un maximum de 6 administrations par jour). Par la suite, votre médecin pourra décider avec prudence de raccourcir l'intervalle entre les doses, en fonction de votre tolérance au traitement. Si votre médecin décide d'augmenter la dose à 5 microgrammes, les nébulisations devront à nouveau être espacées de 3 à 4 heures, avant d'être éventuellement rapprochées selon votre tolérance au traitement.

Si vous sentez que l'effet de Ventavis est excessif ou insuffisant, **demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.**

Demandez à votre médecin si une personne peut vous aider à vous familiariser avec l'utilisation du nébuliseur. Vous ne devez pas changer de nébuliseur sans avoir tout d'abord consulté votre médecin traitant.

Comment inhaler Ventavis ?

Vous devez utiliser une nouvelle ampoule de Ventavis pour chaque séance de nébulisation. Juste avant de commencer la nébulisation, ouvrez l'ampoule en verre et versez la totalité de son contenu dans la cuve du nébuliseur.

Toute solution de Ventavis inutilisée restant dans le nébuliseur après une séance de nébulisation doit être jetée.

De plus, il est recommandé de bien respecter toutes les instructions d'hygiène et de nettoyage fournies par le fabricant avec le nébuliseur.

Veillez à toujours utiliser Ventavis en suivant exactement les indications de votre médecin.

- La solution pour inhalation de Ventavis sera administrée à l'aide d'appareils de nébulisation prescrits par votre médecin (HaloLite, Prodose, Venta-Neb ou le système I-Neb AAD).
- Le nébuliseur transforme la solution de Ventavis en un aérosol que vous devez inspirer par la bouche.
- Pour l'inhalation, vous devez utiliser un embout buccal afin que Ventavis n'entre pas en contact avec votre peau. Ne pas utiliser un masque facial pour l'inhalation de Ventavis.
- Suivez strictement les informations fournies avec l'appareil de nébulisation (nébuliseur). N'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.
- La solution de Ventavis que vous n'avez pas utilisée au cours d'une séance d'inhalation doit être jetée (voir rubrique 5).

Ventavis avec des aliments et boissons

En règle générale, la prise de boissons ou d'aliments n'a pas d'influence sur les effets de Ventavis. Toutefois, évitez de manger ou de boire durant l'inhalation.

Ventilation de la pièce

N'oubliez pas de ventiler ou d'aérer la pièce dans laquelle vous venez d'inhaler votre traitement.

D'autres personnes pourraient être accidentellement exposées à Ventavis à cause de l'air présent dans la pièce. En particulier, les nouveau-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes ne doivent pas être dans la même pièce pendant que vous faites votre traitement par Ventavis.

Pour les appareils de nébulisation HaloLite et Prodose

1. Juste avant de commencer les inhalations, ouvrez l'ampoule en verre de 2 ml de solution identifiée par deux anneaux distincts (blanc et rose), puis versez la totalité de son contenu dans la cuve du nébuliseur.
2. Vous devez effectuer deux cycles de nébulisation si vous avez besoin de la dose élevée (5 microgrammes) et un seul pour la dose faible (2,5 microgrammes). Le volume de remplissage correspond toujours au contenu d'une ampoule en verre de 2 ml, indépendamment de la dose.
3. La durée de la nébulisation dépend de votre fréquence respiratoire.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée de la nébulisation (valeur estimée pour une fréquence respiratoire de 15 cycles par minute)
HaloLite et Prodose	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 à 5 min 8 à 10 min

Pour l'appareil de nébulisation Venta-Neb

1. Juste avant de commencer les inhalations, ouvrez l'ampoule en verre de 2 ml de solution identifiée par deux anneaux distincts (blanc et rose), puis versez la totalité de son contenu dans la cuve du nébuliseur.
2. Deux programmes peuvent être exécutés :
3. Votre médecin réglera l'appareil Venta-Neb sur le programme requis en fonction de la dose qui vous a été prescrite.
P1 Programme 1 : 5 microgrammes de substance active sur l'embout buccal 25 cycles de nébulisation.
P2 Programme 2 : 2,5 microgrammes de substance active sur l'embout buccal 10 cycles de nébulisation.
4. Pour obtenir la taille de gouttelettes optimale pour l'administration de Ventavis, vous devez utiliser le déflecteur vert.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Venta-Neb	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 min 8 min

Pour l'appareil de nébulisation I-Neb AAD

1. Juste avant de commencer les inhalations, ouvrez l'ampoule en verre de 1 ml de solution identifiée par deux anneaux distincts (blanc et jaune), puis versez la totalité de son contenu dans la cuve du nébuliseur.
 2. La dose pré-sélectionnée du système I-Neb AAD est réglée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant. Il existe deux cuves différentes identifiées par un code couleur. Chacune des cuves dispose d'un disque de contrôle avec code couleur :
 - la cuve avec le **clapet rouge** doit être utilisée **avec le disque de contrôle rouge** pour la dose de **2,5 microgrammes**.
 - la cuve avec le **clapet violet** doit être utilisée **avec le disque de contrôle violet** pour la dose de **5 microgrammes**.
 3. Afin de vous assurer que vous recevez la dose prescrite, vérifiez la couleur de la cuve du nébuliseur et la couleur du disque de contrôle.
- Ils doivent être tous deux de la même couleur, c'est-à-dire rouge pour la dose de 2,5 microgrammes ou violet pour celle de 5 microgrammes.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
I-Neb AAD	2,5 microgrammes 5 microgrammes	3,2 min 6,5 min

Pour plus de détails, consultez le mode d'emploi du nébuliseur ou adressez-vous à votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Ventavis que vous n'auriez dû

L'utilisation de Ventavis en quantité excessive peut faire baisser la pression artérielle, induisant la survenue de symptômes tels que des vertiges ou une perte de connaissance.

Vous pouvez également ressentir des maux de tête, une rougeur au visage (bouffées vasomotrices), des nausées, des vomissements ou une diarrhée. Une hausse de la pression sanguine, un rythme cardiaque ralenti ou accéléré et des douleurs dans les membres ou le dos peuvent également se manifester. Si l'un de ces effets apparaît :

- Arrêtez la séance d'inhalation
- Appelez votre médecin

Si vous oubliez d'utiliser Ventavis

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Demandez à votre médecin ce qu'il faut faire.

Si vous arrêtez d'utiliser Ventavis

Si vous arrêtez ou souhaitez arrêter le traitement, discutez-en d'abord avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables graves suivants peuvent survenir. Dans ce cas, parlez-en immédiatement à votre médecin :

Très fréquent (peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10) :

Des saignements (principalement des épistaxis [saignements de nez] et des hémoptysies [crachats de sang issu des voies respiratoires]) peuvent se produire de manière très fréquente, en particulier si vous prenez également des médicaments fluidifiant le sang (anticoagulants). Le risque de saignement peut être augmenté chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ou des anticoagulants (voir aussi la rubrique 2). De très rares cas d'hémorragies cérébrales et intracrâniennes d'issue fatale ont été signalés.

Fréquent (peuvent survenir chez 1 personne sur 10 au maximum) :

- La perte de connaissance (syncope) est un symptôme de la maladie même mais elle peut aussi se produire durant le traitement par Ventavis (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions », pour des conseils sur ce que vous pouvez faire pour essayer d'éviter cela).
- Pression sanguine basse (hypotension)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Bronchospasme (constriction soudaine des muscles des parois des bronches) et sifflements respiratoires (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions »)

Vous trouverez ci-dessous une liste des autres éventuels effets indésirables, classés par fréquence de survenue :

Effets indésirables très fréquents : peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10

- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation). Les symptômes possibles sont les rougeurs de la face ou les bouffées vasomotrices
- sensation de gêne/douleur thoracique
- toux
- maux de tête
- nausées
- douleur dans les mâchoires/spasme des muscles des mâchoires (trismus)
- gonflement des membres (œdème périphérique)

Effets indésirables fréquents : peuvent survenir chez 1 personne sur 10 au maximum

- difficultés à respirer (dyspnée)
- vertiges
- vomissements
- diarrhée
- douleur à la déglutition (irritation pharyngo-laryngée)
- irritation de la gorge
- irritation de la bouche et de la langue, incluant des douleurs
- éruption cutanée (rash)
- battements de cœur accélérés (tachycardie)
- perception des battements du cœur accélérés ou forts (palpitations)

Fréquence indéterminée : la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie)
- hypersensibilité (allergie)
- altération du goût (dysgueusie)

Autres effets indésirables éventuels

- Le gonflement, principalement des chevilles et des jambes, dû à une rétention d'eau dans les tissus (œdème périphérique) est un symptôme très fréquent de la maladie même mais il peut aussi se produire durant le traitement avec Ventavis.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ventavis ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Jetez toute solution de Ventavis que vous n'avez pas utilisée durant votre séance d'inhalation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ventavis :

- Le **principe actif** est l'iloprost.
1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Chaque ampoule de 1 ml contient 10 microgrammes d'iloprost.
Chaque ampoule de 2 ml contient 20 microgrammes d'iloprost.
- **Les autres composants** sont les suivants : trométamol, éthanol, chlorure de sodium, acide chlorhydrique pour ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Ventavis est fourni dans des ampoules incolores (verre de type I) contenant soit 1 ml soit 2 ml de solution pour inhalation par nébuliseur.

Qu'est-ce que Ventavis et contenu de l'emballage extérieur :

Ventavis est une solution transparente et incolore pour inhalation par nébuliseur.

Ventavis est disponible par boîtes de :

- 30, 90, 100 ou 300 ampoules de 2 ml utilisables avec les appareils HaloLite, Prodose et Venta-Neb. Les ampoules contenant 2 ml sont identifiées par deux anneaux de couleur (blanc et rose).
- ou 30, 42 ou 168 ampoules de 1 ml utilisables avec les appareils I-Neb. Les ampoules contenant 1 ml sont identifiées par deux anneaux de couleur (blanc et jaune).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne

Fabricant :

Berlimed S.A., Polígono Industrial Santa Rosa s/n, 28806 Alcalá de Henares, Madrid, Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel.: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1635 563000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Deux nébuliseurs à air comprimé HaloLite et Prodose conviennent pour l'administration de Ventavis. Lors de chaque nébulisation, le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuliseur sera versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant l'emploi. HaloLite et Prodose sont des appareils dosimétriques. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose pré-déterminée par la programmation de l'appareil a été délivrée. La durée de la nébulisation dépend de la fréquence respiratoire du patient.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée de la nébulisation (valeur estimée pour une fréquence respiratoire de 15 mouvements par minute)
HaloLite et Prodose	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 à 5 min 8 à 10 min

Pour obtenir une dose de 5 microgrammes d'iloprost au niveau de l'embout buccal de l'appareil, il est recommandé de répéter deux fois de suite la nébulisation avec la programmation pré-sélectionnée pour la dose de 2,5 microgrammes avec le volume de remplissage correspondant au contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuliseur, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose).

Pour plus de détails, consulter le mode d'emploi des nébuliseurs HaloLite et Prodose.

Venta-Neb, un nébuliseur portable à ultrasons alimenté par piles, présente également des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Le diamètre massique médian (DMMA) mesuré de l'aérosol était de 2,6 micromètres. Le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuliseur, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose), sera versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

Deux programmes peuvent être exécutés :

P1 Programme 1 : 5 microgrammes de substance active sur l'embout buccal 25 cycles de nébulisation.

P2 Programme 2 : 2,5 microgrammes de substance active sur l'embout buccal 10 cycles de nébulisation.

Le programme préréglé est sélectionné par le médecin.

Venta-Neb invite le patient à inhaler par un signal optique et acoustique. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose pré-déterminée par la programmation de l'appareil a été délivrée.

Pour obtenir la taille de gouttelettes optimale pour l'administration de Ventavis, il est nécessaire d'utiliser le déflecteur vert. Pour plus de détails, consulter le mode d'emploi du nébuliseur Venta-Neb.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Venta-Neb	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 min 8 min

Le système I-Neb AAD est un nébuliseur portable manuel à tamis vibrant (technologie VMT (*Vibrating Mesh Technology*)). Des ultrasons génèrent un aérosol en entraînant la solution à travers le tamis libérant un aérosol selon des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Le diamètre massique médian (MMAD) mesuré sur l'aérosol délivré à l'embout buccal était de 2,1 micromètres.

Ce nébuliseur détermine en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 2,5 ou 5 microgrammes d'iloprost soit délivrée.

La dose pré-sélectionnée par le système I-Neb AAD est réglée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant. Il existe deux cuves différentes identifiées par un code couleur. Chacune des cuves dispose d'un disque de contrôle avec code couleur :

La cuve avec le **clapet rouge** est utilisée avec le **disque de contrôle rouge** pour la dose de **2,5 microgrammes**.

La cuve avec le **clapet violet** est utilisée avec le **disque de contrôle violet** pour la dose de **5 microgrammes**.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et jaune), sera versé dans la cuve appropriée du nébuliseur I-Neb AAD immédiatement avant chaque séance de nébulisation avec le I-Neb AAD.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
I-Neb AAD	2,5 microgrammes 5 microgrammes	3,2 min 6,5 min

Les caractéristiques de l'aérosol délivré par le nébuliseur I-Neb étant légèrement différentes de celles des aérosols délivrés avec les dispositifs HaloLite, Prodose et Venta-Neb et la solution nébulisée étant délivrée plus rapidement, les patients stabilisés sous un nébuliseur ne doivent pas en changer sans surveillance médicale.

L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres nébuliseurs, offrant des caractéristiques de nébulisation différentes.

Notice : Information de l'utilisateur

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur Iloprost

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ventavis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ventavis
3. Comment utiliser Ventavis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ventavis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ventavis et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Ventavis ?

Le principe actif de Ventavis est l'iloprost. Ce dernier imite une substance naturelle de l'organisme appelée prostacycline. Ventavis inhibe la fermeture ou le rétrécissement indésirable des vaisseaux, favorisant ainsi le passage d'une plus grande quantité de sang dans les vaisseaux.

Dans quel cas Ventavis est-il utilisé ?

Ventavis est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) modérée chez l'adulte. L'HTAPP est un type d'hypertension pulmonaire pour lequel la cause de l'augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire n'est pas connue.

Il s'agit d'une maladie dans laquelle la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons est trop élevée.

Ventavis est utilisé pour améliorer la tolérance à l'effort (capacité à réaliser une activité physique) ainsi que les symptômes.

Comment agit Ventavis ?

L'aérosol libéré par votre nébuliseur et que vous inhalez par la bouche amène le médicament jusqu'aux poumons, où il peut agir plus efficacement au niveau de l'artère qui va du cœur jusqu'aux poumons. En améliorant ainsi le débit sanguin, il permet de faciliter le travail du cœur pour apporter l'oxygène contenu dans le sang jusqu'à l'ensemble de l'organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ventavis ?

N'utilisez jamais Ventavis :

- **si vous êtes allergique** à l'iloprost ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir liste des excipients à la rubrique 6).
- **si vous présentez un risque d'hémorragie** – par exemple, si vous avez un ulcère de l'estomac en évolution ou un ulcère de la partie supérieure de l'intestin grêle (ulcère duodénal), si vous avez des blessures physiques (traumatismes) ou si vous présentez un risque d'hémorragie intracrânienne.
- **si vous avez un problème cardiaque**, tel que :
 - un apport sanguin insuffisant au niveau du muscle cardiaque (insuffisance coronarienne sévère ou angine de poitrine instable) ; des douleurs dans la poitrine peuvent notamment en être les symptômes
 - un antécédent de crise cardiaque survenue au cours des six derniers mois
 - une insuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque décompensée) qui n'est pas sous surveillance médicale étroite
 - arythmie cardiaque grave
 - une anomalie des valves cardiaques (congénitale ou acquise), qui empêche le cœur de travailler correctement (d'origine autre que l'hypertension artérielle pulmonaire)
- **si vous avez subi un accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois**, ou toute autre anomalie qui a pour conséquence une diminution de l'irrigation sanguine au niveau du cerveau (exemple : accident ischémique transitoire)
- **si votre hypertension pulmonaire est due à une obstruction ou un rétrécissement veineux** (maladie veino-occlusive)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ventavis :

- L'inhalation de Ventavis peut déclencher des difficultés respiratoires (voir rubrique 4), en particulier chez les patients présentant un bronchospasme (constriction soudaine des muscles des parois des petites voies respiratoires) et une respiration sifflante. Informez votre médecin **si vous avez une infection des poumons, un asthme sévère ou une maladie chronique des poumons** (broncho-pneumopathie chronique obstructive). Votre médecin vous surveillera étroitement.
- **Votre pression artérielle sera contrôlée avant le traitement et si elle est trop basse** (moins de 85 mmHg pour la valeur supérieure), le traitement par Ventavis ne devra pas être débuté.
- En règle générale, vous devrez **veiller tout particulièrement à essayer d'éviter la survenue de chute de la pression artérielle** qui se manifeste notamment par des évanouissements et des vertiges :
 - Informez votre médecin si vous prenez tout autre médicament car l'effet associé de ce dernier et de Ventavis pourrait majorer la baisse de votre pression artérielle (voir ci-dessous « Autres médicaments et Ventavis »).
 - Allez doucement pour vous lever d'un fauteuil ou du lit.
 - Si vous avez tendance à faire des malaises en quittant votre lit, il peut être utile de prendre la première dose de la journée alors que vous êtes encore couché(e).
 - Si vous avez tendance à faire des malaises, évitez tout effort inhabituel, par exemple lors d'activités physiques ; il peut être utile d'inhaler Ventavis avant de telles activités physiques.
- Les malaises peuvent être provoqués par la maladie elle-même. Informez votre médecin si ceux-ci s'aggravent. Il pourra envisager d'ajuster votre dose ou de changer votre traitement.
- **Si vous êtes atteints d'une faiblesse du cœur telle qu'une insuffisance cardiaque droite et si vous sentez que votre maladie s'aggrave**, parlez-en à votre médecin. Les symptômes peuvent notamment être un gonflement des pieds et des chevilles, un essoufflement, des palpitations, un besoin plus fréquent d'uriner la nuit ou un oedème. Votre médecin envisagera de changer votre traitement.
- **Si apparaissent des difficultés à respirer, une toux accompagnée d'expectorations de sang, et/ou des sueurs importantes, celles-ci peuvent signifier que vous avez de l'eau dans les poumons** (œdème pulmonaire). Arrêtez votre traitement par Ventavis et parlez-en immédiatement à votre médecin. Il en recherchera les causes et prendra les mesures adaptées.

- **Si vous avez des problèmes hépatiques ou des problèmes rénaux très sévères nécessitant une dialyse**, informez-en votre médecin. Il est possible que l'on vous administre progressivement la dose prescrite ou que l'on vous prescrive une dose de Ventavis inférieure à celle des autres patients (voir rubrique 3 « Comment utiliser Ventavis »).

Contact de Ventavis avec la peau ou ingestion de Ventavis

- **NE LAISSEZ PAS** la solution de Ventavis entrer en contact avec votre peau ou vos yeux. Si cela se produit, rincez-vous immédiatement la peau ou les yeux avec de grandes quantités d'eau.
- **NE BUVEZ PAS OU N'AVALEZ PAS** la solution de Ventavis. Si vous en avez par accident, buvez de grandes quantités d'eau et informez-en votre médecin.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Ventavis chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Ventavis

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Ventavis et certains autres médicaments peuvent mutuellement modifier leur mode d'action respectif dans votre organisme. Informez votre médecin si vous prenez :

- **des médicaments destinés à traiter l'hypertension ou les affections cardiaques** (exemples : des bêta-bloquants, des vasodilatateurs nitrés, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Il est possible que votre pression artérielle diminue de façon trop importante. Il se peut que votre médecin modifie la posologie.
- **des médicaments qui fluidifient le sang ou qui inhibent la coagulation sanguine** y compris l'acide acétylsalicylique (destiné à faire baisser la fièvre et à atténuer la douleur), l'héparine et des anticoagulants coumariniques (ex. warfarine, phenprocoumon), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de la phosphodiesterase et les vasodilatateurs nitrés. Votre médecin surveillera attentivement votre état de santé.

Avant de prendre tout médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien car il dispose d'informations complémentaires sur les médicaments à éviter lorsque vous prenez Ventavis ou avec lesquels vous devez être prudents.

Grossesse

- **Si vous avez une hypertension pulmonaire**, la grossesse doit être évitée car elle peut entraîner une aggravation de votre maladie et pourrait même mettre votre vie en danger.
- **Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de l'être**, prévenez immédiatement votre médecin. Ventavis ne doit être utilisé pendant la grossesse que si votre médecin juge que les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques éventuels pour vous et pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Ventavis passe dans le lait maternel. L'éventualité d'un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclue, il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par Ventavis.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Les nouveau-nés, les jeunes enfants ainsi que les femmes enceintes ne doivent pas être dans la même pièce pendant que vous inhalez Ventavis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ventavis fait baisser la pression artérielle dans l'organisme et peut provoquer des sensations vertigineuses ou de malaises chez certains sujets.

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous ressentez ces effets.

Ventavis contient de l'éthanol

Ventavis contient de petites quantités d'éthanol (alcool) (moins de 100 mg par dose).

3. Comment utiliser Ventavis ?

Le traitement par Ventavis ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension pulmonaire.

Ventavis 20 microgrammes/ml ne doit être utilisé qu'avec le nébuliseur I-Neb.

Quelle est la dose à inhaler et pendant combien de temps ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose de Ventavis et la durée du traitement qui vous conviennent dépendent de votre état. Votre médecin vous conseillera. Ne modifiez pas la dose recommandée sans avoir au préalable consulté votre médecin.

En raison du fait que la durée de chacune de vos séances de nébulisations avec Ventavis 10 microgrammes/ml est trop prolongée, votre médecin a décidé de les remplacer par des nébulisations de Ventavis 20 microgrammes/ml.

Ventavis 20 microgrammes/ml est doublement concentré en substance active par rapport à Ventavis 10 microgrammes/ml. Celle-ci peut ainsi être délivrée plus rapidement jusqu'aux poumons. Votre médecin devra superviser votre traitement lors du passage de Ventavis 10 microgrammes/ml à Ventavis 20 microgrammes/ml afin de s'assurer que vous tolérez bien cette concentration double.

Le traitement consiste généralement en 6 à 9 séances de nébulisation réparties dans la journée, selon les besoins et la tolérance du patient.

Ventavis est destiné à un traitement à long terme en fonction des besoins individuels.

Si vous avez des troubles rénaux ou hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (patients dont la clairance de la créatinine est > 30 ml/min).

En cas d'insuffisance rénale très sévère nécessitant une dialyse ou en cas de troubles hépatiques, votre médecin initiera le traitement par Ventavis de façon progressive et il vous prescrira donc moins de séances quotidiennes de nébulisation. Au début du traitement, avec Ventavis 10 microgrammes/ml, des doses de 2,5 microgrammes seront utilisées, espacées de 3 à 4 heures (soit un maximum de 6 administrations par jour). Par la suite, votre médecin pourra décider avec prudence de raccourcir l'intervalle entre les doses, en fonction de votre tolérance au traitement. Si votre médecin décide d'augmenter la dose à 5 microgrammes, les nébulisations devront à nouveau être espacées de 3 à 4 heures, avant d'être éventuellement rapprochées selon votre tolérance au traitement.

Si vous sentez que l'effet de Ventavis est excessif ou insuffisant, **demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.**

Demandez à votre médecin si une personne peut vous aider à vous familiariser avec l'utilisation du nébuliseur. Vous ne devez pas changer de nébuliseur sans avoir tout d'abord consulté votre médecin traitant.

Comment inhaler Ventavis ?

Vous devez éviter de manger ou de boire durant l'inhalation.

Vous devez utiliser une nouvelle ampoule de Ventavis pour chaque séance de nébulisation. Juste avant de commencer la nébulisation, ouvrez l'ampoule en verre et versez la totalité de son contenu dans la cuve du nébuliseur.

Toute solution de Ventavis inutilisée restant dans le nébuliseur après une séance de nébulisation doit être jetée.

De plus, il est recommandé de bien respecter toutes les instructions d'hygiène et de nettoyage fournies par le fabricant avec le nébuliseur.

Veillez à toujours utiliser Ventavis en suivant exactement les indications de votre médecin.

- La solution pour inhalation de Ventavis 20 microgrammes/ml sera administrée à l'aide d'un appareil de nébulisation, le système I-Neb AAD.
- Le nébuliseur transforme la solution de Ventavis en un aérosol que vous devez inspirer par la bouche.
- Pour l'inhalation, vous devez utiliser un embout buccal afin que Ventavis n'entre pas en contact avec votre peau. Ne pas utiliser un masque facial pour l'inhalation de Ventavis.
- Suivez strictement les informations fournies avec l'appareil de nébulisation (nébuliseur). N'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.
- La solution de Ventavis que vous n'avez pas utilisée au cours d'une séance d'inhalation doit être jetée (voir rubrique 5).

Ventilation de la pièce

N'oubliez pas de ventiler ou d'aérer la pièce dans laquelle vous venez d'inhaler votre traitement.

D'autres personnes pourraient être accidentellement exposées à Ventavis à cause de l'air présent dans la pièce. En particulier, les nouveau-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes ne doivent pas être dans la même pièce pendant que vous faites votre traitement par Ventavis.

Pour l'appareil de nébulisation I-Neb AAD

1. Juste avant de commencer les inhalations, prenez l'ampoule de Ventavis 20 microgrammes/ml identifiée par 2 anneaux de couleurs jaune et rouge, ouvrez l'ampoule en verre, puis versez la totalité de son contenu (1 ml) dans la cuve dorée du nébuliseur.
 2. La dose pré-sélectionnée du système I-Neb AAD est réglée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant.
Pour Ventavis **20 microgrammes/ml (dose de 5 microgrammes)**, la cuve avec le clapet **doré** doit être utilisée **avec le disque de contrôle doré**.
 3. Afin de vous assurer que vous recevez la dose prescrite, vérifiez la couleur de la cuve du nébuliseur et la couleur du disque de contrôle.
- Ils doivent être tous deux de la même couleur.

Etant donné que le système I-Neb peut être utilisé pour Ventavis 10 microgrammes/ml et Ventavis 20 microgrammes/ml, le tableau ci-dessous résume les indications d'utilisation et couleur du matériel avec le nébuliseur de l'I-Neb pour chacune des concentrations de Ventavis:

	Ampoule / couleur des anneaux	Dose	I-Neb AAD	
			Couleur du clapet de la cuve	Couleur du disque de contrôle
Ventavis 10 microgrammes/ml	1 ml blanc et jaune	2,5 µg	Rouge	Rouge
		5 µg	Violet	Violet
Ventavis 20 microgrammes/ml	1 ml jaune et rouge	5 µg	Doré	Doré

Pour plus de détails, consultez le mode d'emploi du nébuliseur ou adressez-vous à votre médecin.

Ventavis avec des aliments et boissons

En règle générale, la prise d'aliments ou de boissons n'a pas d'influence sur les effets de Ventavis.

Si vous avez utilisé plus de Ventavis que vous n'auriez dû

L'utilisation de Ventavis en quantité excessive peut faire baisser la pression artérielle, induisant la survenue de symptômes tels que des vertiges ou une perte de connaissance.

Vous pouvez également ressentir des maux de tête, une rougeur au visage (bouffées vasomotrices), des nausées, des vomissements ou une diarrhée. Une hausse de la pression sanguine, un rythme cardiaque ralenti ou accéléré et des douleurs dans les membres ou le dos peuvent également se manifester. Si l'un de ces effets apparaît :

- Arrêtez la séance d'inhalation
- Appelez votre médecin

Si vous oubliez d'utiliser Ventavis

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Demandez à votre médecin ce qu'il faut faire.

Si vous arrêtez d'utiliser Ventavis

Si vous arrêtez ou souhaitez arrêter le traitement, discutez-en d'abord avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables graves suivants peuvent survenir. Dans ce cas, parlez-en immédiatement à votre médecin :

Très fréquent (peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10) :

Des saignements (principalement des épistaxis [saignements de nez] et des hémoptysies [crachats de sang issu des voies respiratoires]) peuvent se produire de manière très fréquente, en particulier si vous prenez également des médicaments fluidifiant le sang (anticoagulants). Le risque de saignement peut être augmenté chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ou des anticoagulants (voir aussi la rubrique 2). De très rares cas d'hémorragies cérébrales et intracrâniennes d'issue fatale ont été signalés.

Fréquent (peuvent survenir chez 1 personne sur 10 au maximum) :

- La perte de connaissance (syncope) est un symptôme de la maladie même mais elle peut aussi se produire durant le traitement par Ventavis (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions », pour des conseils sur ce que vous pouvez faire pour essayer d'éviter cela).
- Pression sanguine basse (hypotension)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Bronchospasme (constriction soudaine des muscles des parois des bronches) et sifflements respiratoires (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions »)

Vous trouverez ci-dessous une liste des autres éventuels effets indésirables, classés par fréquence de survenue :

Effets indésirables très fréquents : peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10

- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation). Les symptômes possibles sont les rougeurs de la face ou les bouffées vasomotrices
- sensation de gêne/douleur thoracique
- toux
- maux de tête
- nausées
- douleur dans les mâchoires/spasme des muscles des mâchoires (trismus)
- gonflement des membres (œdème périphérique)

Effets indésirables fréquents : peuvent survenir chez 1 personne sur 10 au maximum

- difficultés à respirer (dyspnée)
- vertiges
- vomissements
- diarrhée
- douleur à la déglutition (irritation pharyngo-laryngée)
- irritation de la gorge
- irritation de la bouche et de la langue, incluant des douleurs
- éruption cutanée (rash)
- battements de cœur accélérés (tachycardie)
- perception des battements du cœur accélérés ou forts (palpitations)

Fréquence indéterminée : la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie)
- hypersensibilité (allergie)
- altération du goût (dysgueusie)

Autres effets indésirables éventuels

- Le gonflement, principalement des chevilles et des jambes, dû à une rétention d'eau dans les tissus (œdème périphérique) est un symptôme très fréquent de la maladie même mais il peut aussi se produire durant le traitement avec Ventavis.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ventavis ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'ampoule.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Jetez toute solution de Ventavis que vous n'avez pas utilisée durant votre séance d'inhalation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ventavis :

- Le **principe actif** est l'iloprost.
1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Chaque ampoule de 1 ml contient 20 microgrammes d'iloprost.
- **Les autres composants** sont les suivants : trométamol, éthanol, chlorure de sodium, acide chlorhydrique pour ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Ventavis et contenu de l'emballage extérieur :

Ventavis est une solution transparente et incolore à légèrement jaunâtre pour inhalation par nébuliseur. Ventavis 20 microgrammes/ml est fourni dans des ampoules incolores (verre de type I) contenant 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur.

Ventavis est disponible dans les présentations suivantes :

- en boîte de 30 ou 42 ampoules
- en conditionnement multiple de 168 (4 × 42) ampoules

Les ampoules contenant 1 ml sont identifiées par deux anneaux de couleur (jaune et rouge).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne

Fabricant :

Berlimed S.A., Polígono Industrial Santa Rosa s/n, 28806 Alcalá de Henares, Madrid, Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxembourg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel.:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1635 563000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

La solution pour inhalation par nébuliseur de Ventavis 20 microgrammes/ml doit être inhalée à l'aide d'un dispositif d'administration de médicament par voie pulmonaire, le système I-Neb AAD.

Le nébuliseur délivre 5 microgrammes d'iloprost au niveau de l'embout buccal. Le diamètre médian aérodynamique massique (MMAD) de l'aérosol d'iloprost délivré est compris entre 1 et 5 micromètres.

Pour éviter toute exposition accidentelle, il est recommandé de bien ventiler la pièce.

Indications d'utilisation du système I-Neb AAD :

Le système I-Neb AAD est un nébuliseur portable manuel à tamis vibrant (technologie VMT (*Vibrating Mesh Technology*)). Des ultrasons génèrent un aérosol en entraînant la solution à travers le tamis libérant un aérosol. Ce nébuliseur détermine en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient, la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 5 microgrammes de la solution d'iloprost pour inhalation par nébuliseur Ventavis 20 microgrammes/ml soit délivrée.

Lors de l'utilisation du système I-Neb AAD, il convient de respecter les instructions ci-après. La dose délivrée par le système I-Neb AAD est réglée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant. Chaque cuve est associée à un disque de contrôle selon un code couleur.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis 20 microgrammes/ml, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux jaune et rouge, sera versé dans la cuve appropriée du nébuliseur I-Neb AAD, la cuve avec le **clapet doré qui est associée au disque de contrôle doré**, immédiatement avant chaque séance de nébulisation avec le I-Neb AAD.

Étant donné que le système I-Neb AAD peut être utilisé à la fois pour Ventavis 10 microgrammes/ml et Ventavis 20 microgrammes/ml, le tableau ci-dessous résume les indications d'utilisation du système pour les 2 concentrations de Ventavis :

	Ampoule / couleur des anneaux	Dose	I-Neb AAD	
			Clapet de la cuve	Disque de contrôle
Ventavis 10 microgrammes/ml	1 ml blanc et jaune	2,5 µg	Rouge	Rouge
		5 µg	Violet	Violet
Ventavis 20 microgrammes/ml	1 ml jaune et rouge	5 µg	Doré	Doré

L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres nébuliseurs, offrant des caractéristiques de nébulisation différentes.